

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

1959 THÈSE

N° 1036

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

A L G A Z I Maurice

né le 15 Août 1931 à PARIS (9°)

Présentée et soutenue publiquement le : 1959

ETUDE CLINIQUE DU "TEST DE CHARGE SULFAMIDE-GLUCOSE"
CHEZ LES DIABETIQUES TUBERCULEUX.

Président: Mr Etienne BERNARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

A L G A Z I Maurice

né le 15 Août 1931 à PARIS (9°)

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE CLINIQUE DU "TEST DE CHARGE SULFAMIDE-GLUCOSE"
CHEZ LES DIABETIQUES TUBERCULEUX.

Président: Mr Etienne BERNARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.	BAUMANN (J.)
Bactériologie.	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy).	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	Broussais GENNES (L. de)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	St-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	Port-Royal N . . .
	Tarnier VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N . . .
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)	
Parasitologie	GALLIARD (H.)	
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)	
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)	
Pathologie médicale	N...	
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)	
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)	
Physiologie	BINET (L.)	
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)	
Physique médicale	DOGNON (A.)	
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)	
Technique chirurgicale	PATEL (J.)	
Thérapeutique	BROUET (G.)	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie	VOURE'H (G.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.L.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.), pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.), agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.), m. conf.	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHTER (G.)
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRIGAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (D.) NICK (J.) PERUIGNOT (H.), m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (O.)		
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.)		
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Ophthalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture. . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	NOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pharmacologie.	ROSSIER (A.)	Stomatologie	CERNÉA (P.)
	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.		CHAPUT (M ^{me} A.), m.c. agr.
	BOISSIER (J.)		GRELLET (M.)
Physiologie	LECHAT (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	PARROT (J.), pr. s. ch.		LAMOTTE (M.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)	Urologie	QUENU (L.)
	GOUCEROT (L.), m. conf.		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)	Clinique ophtalmologique .	RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)		DESVIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	HAGDENEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale.	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale.	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . .	M. LENA (J.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père

A ma mère

Ainsi qu'à tous mes parents et amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556008_0012

A Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

Hommages respectueux.

Au Docteur LEVESQUE

Dans le Service duquel fut effectué
ce travail.

Au Docteur Marc LOUSTAU-CHARTEZ

Qui en fut l'inspirateur.

A mes Maîtres d'externat :

Le Professeur P. SOULIÉ

Les Docteurs R. LEIBOVICI

R. WORMS

H.P. KLOTZ

J. WEILL

J. CALVET

R. EVEN

P. BOURGEOIS

M. BOLGERT

M. LALLEMANT.

Nous nous proposons, dans les pages qui vont suivre, de confronter :

1.- Les résultats cliniques de l'expérimentation d'un sulfamide hypoglycémiant, dans le Service de Tuberculeux Diabétiques du Centre Hospitalier Emile Roux, à Brévannes (service du Docteur LEVESQUE).

2.- Aux données du "Test de charge sulfamide-glucose" systématiquement étudié, chez tous ces malades, avant essai thérapeutique des sulfamides hypoglycémiants.

Nous envisagerons successivement :

1.- L'historique des faits, et à la lumière du mode d'action des sulfamides hypoglycémiants et de la physio-pathologie du diabète, la description du test de charge.

2.- Nous précisons ensuite les caractéristiques chimiques et thérapeutiques du sulfamide employé, ainsi que les conditions d'expérimentation.

3.- Nous exposerons un certain nombre d'observations, résultats et échecs qui seront confrontés avec les données du test de charge.

4.- Enfin, nous ébaucherons les conclusions qui semblent pouvoir être dégagées.

I - INTRODUCTION & HISTORIQUE -

Lorsqu'en 1942 JAMBON, à Montpellier, demandait à LOUBATIERES de vérifier expérimentalement les propriétés du 2254 RP, il était sans doute loin d'envisager ce qu'allait être, selon les termes de LOUBATIERES, "l'aventure des sulfamides hypoglycémiants".

Continuant l'étude du 2254 RP, LOUBATIERES en dégage les principales activités. Puis, parallèlement à Von HOIT, KRAMER et KULHMAN, qui firent paraître en 1954 les premiers travaux allemands à ce sujet, LOUBATIERES et l'Ecole de Montpellier entreprirent l'étude simultanée de plusieurs sulfamide hypoglycémiants.

En 1955 paraît, dans la Deutsche Medizinische Wochenschrift du 7 Octobre, les Travaux Théoriques de ACHELIS et HARDEBECK, et les essais cliniques du PZ 55 par BERTRAM.

Dès lors, les travaux, tant cliniques que théoriques, vont se multiplier. A l'heure actuelle, ils sont légion. En France : BOULIN, DEUIL, MOREAU, KLOTZ, RAVINA, sont parmi les premiers à avoir publié leurs résultats et codifié le traitement des diabétiques par les sulfamides hypoglycémiants.

L'immense espoir que fit naître l'apparition dans la thérapeutique du diabète des sulfamides hypoglycémiants allait-il être confirmé ? Les malades seraient-ils débarrassés de la servitude des "piqûres quotidiennes" ? Les praticiens allaient-ils disposer d'un traitement simple, d'administration et de surveillance facile ?

Un certain nombre de restrictions devaient venir tempérer cet enthousiasme. Après cinq ans de "sulfamidothérapie antidiabétique", elles semblent être confirmées, pour la majorité des auteurs.

- le traitement n'a des chances de réussite que chez les diabétiques pléthoriques de plus de 40 ans, n'ayant jamais présenté de poussées acidotiques.

- Dans ce cadre restreint, le test de charge permettrait de prévoir l'action des sulfamides hypoglycémiants.

Pour certains, ces indications restrictives devraient être élargies. Nous y reviendrons.

MODE D'ACTION DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

Il est encore, à l'heure actuelle, discuté et partiellement connu.

1.- Un certain nombre de faits semblent certains et indiscutés

- a) - Les S.H. n'agissent pas sur la commande nerveuse de la glycémie
régulation : expériences de sections étagées de LOUBATIERES
(1944 - 46 - 54 - 56.)

7

7

- b) - Les sulfamides hypoglycémiants n'agissent pas sur le système endocrinien hyperglycémiant extra-pancréatique : expérience de LOUBATIERES qui pratique l'ablation des surrénales, de la thyroïde, des parathyroïdes, des gonades, de l'hypophyse, sans parvenir à freiner l'action hypoglycémiante du sulfamide.
- c) - En excluant l'apport exogène d'insuline, le pancréas est indispensable à l'action des sulfamides hypoglycémiants.

2.- Les autres hypothèses s'affrontent.

- a) - Pour les auteurs allemands : FERNER, BERTRAN, OTTO et BENFELT, ACHELIS et HARDEBECK, le sulfamide inhiberait le principe hyperglycémiant du pancréas représenté par le Glucagon, produit par les cellules alpha des îlots de Langerhans.

Un certain nombre d'arguments viennent plaider contre cette thèse, notamment le fait que le diabète alloxanique grave, où seules des cellules alpha persistent, n'est pas amélioré par les S.H. (LOUBATIERES).

- b) - Pour LOUBATIERES, le sulfamide agirait directement en favorisant la sécrétion de l'insuline.

Mais comment expliquer alors l'absence d'action des S.H. sur l'utilisation périphérique des sucres ? Les S.H. agissent-ils au niveau du foie et de la périphérie, leur action étant catalysée par l'insuline ? Stimulent-ils la sécrétion d'un principe hypoglycémiant différent de l'insuline, quoique secrété par les cellules bêta ?

- c) - Ils pourraient également agir en s'opposant aux substances alloxanoides (LOUBATIERES, 1951).
- d) - Ou en inhibant la glucose - 6 - phosphatase, responsable de la glycogénolyse hépatique et de l'augmentation du glucose circulant (BASTENIE, FRANKSON, DE MEUTTER et CONARD).
- e) - Enfin, ils pourraient agir en diminuant l'absorption intestinale du glucose (FRIEDRICH, ASWORTH et HAIST).

EN CONCLUSION -

L'interpénétration de ces différentes théories permet de distinguer, avec BERTRAN et LAWRENCE :

- a) - Un diabète insuline-privé, apanage du jeune, qui expliquerait l'absence de réponse aux sulfamides ;
- b) - Un diabète " lipoprotéothorique " ou de "contre-régulation", où l'insuline existe encore dans le sang circulant, mais dans lequel l'organisme a débordé les possibilités de son système régulateur hypoglycémiant;
- c) - Enfin, la connaissance précise du mode d'action des sulfamides H permettra de préciser la nature exacte du trouble physio-pathologique qui est à l'origine d'une variété déterminée de diabète : le diabète sulfamido-sensible" (DEUIL).

LA PHYSIOLOGIE DU DIABETE NE PRESENTE PAS MOINS D'INCONNUES

A - Un certain nombre de diabètes humains présentent une pathogénie univoque.

a - DIABETES DES LESIONS NERVEUSES CENTRALES :

Ils s'observent au cours de lésions encéphaliques (traumatismes craniens, hémorragies cérébrales). Il s'agit le plus souvent d'hyperglycémies et de glycosuries passagères. La possibilité d'un diabète acidosique sévère a également été notée (DUVOIR, POLLET et CACHIN).

De même, JUSTIN-BESANCON, LAMOTTE et LAMOTTE-BORILLAU ont observé un diabète permanent survenu après une hyperglycémie légère au cours d'une encéphalite vaccinale.

PALTA, MAY, LHERMITTE et KAPLAN ont rapporté des cas de diabète survenu au cours d'atteinte des noyaux hypothalamiques dans certains syndromes post-encéphalitiques parkinsoniens. L'association avec un diabète insipide a parfois été notée.

b - Le diabète hypophysaire de l'acromégalie :

Il a été décrit par Pierre MARIE. Les statistiques le retrouvent dans 12 % des cas, sans qu'il y ait de parallélisme avec l'intensité du syndrome acromégalique. Cliniquement, on peut distinguer un diabète insulino-résistant et variable (vagues d'hyperpituitarisme), un diabète insulino-sensible mais permanent. Il correspondrait au stade pancréatique de l'affection.

c - Les diabètes cortico-surrénaux :

Les tumeurs ou hyperplasies cortico-surrénales du syndrome de

Cushing, ou du syndrome d'Acherd-Thiers en fournissent des exemples fréquents.

La résistance à l'insuline n'est pas constante, car des altérations secondaires du pancréas surviennent souvent. Les traitements intensifs par ACTH et cortisone peuvent déterminer hyperglycémie avec ou sans glycosurie, mais l'observation d'un vrai diabète n'a jamais été signalée.

d) - Les diabètes médullo-surrénaux :

Les phéochromocytomes provoquent souvent des décharges adrénaliniques qui entraînent des crises d'hypertension paroxystique avec hyperglycémie et glycosurie.

e) - Enfin le diabète pancréatique, le plus fréquent :

Qu'il s'agisse d'une altération primitive (diabète vrai) ou d'une altération secondaire par épuisement contre les facteurs hyperglycémisants.

B- En fait, les rapports entre ces différents facteurs compliquent singulièrement le problème. Quoi qu'il en soit, tout diabète présente, à des degrés variables, deux perturbations essentielles :

1 - Inaptitude des tissus à capter le glucose du sang et des espaces intercellulaires, et à le transformer en métabolite actif. Cet état comporte la transformation du glucose inerte en glucose phosphorylé. L'insuline active ce processus. En l'absence d'insuline, un taux très élevé de glycémie peut la favoriser.

2 - Perte de la fonction gluco-régulatrice du foie, décrite il y a un siècle par Claude BERNARD. Il y a surproduction de glucose dans des conditions où normalement le foie devrait stocker le glucose.

Par suite de la décomposition du glucose phosphate intra-cellu-

laire sous l'influence d'un ferment, la glucose-6-phosphatase, les S.H. agiraient seulement sur l'inhibition de la néoglycogénèse hépatique en bloquant la glucose-6-phosphatase (BASTENIE).

- 3 - Dans sa conception originale, Henri QUILLOT rattache l'imperméabilité cellulaire au glucose à une hyperlipémie, elle-même liée à une hypovagotonie. Conséquences thérapeutiques : amélioration des diabétiques par les hypocholestérolémiants (extraits thyroïdiens, pulmonaires, héparine), et le blocage du sympathique par infiltrations splanchniques ou splanchnisectomie.

LE MECANISME INTIME DE L'ACTION DE L'INSULINE EST LUI-MEME DISCUTE -

Shématiquement, il est certain qu'elle active le catabolisme du glucose : cette action se ferait à plusieurs niveaux de la chaîne catabolique du glucose. Notamment (c'est là le fait le moins discuté) sur la phosphorylation du glucose. L'enzyme qui dirige cette réaction est l'hexokinase, l'insuline n'interviendrait que de façon indirecte en levant l'inhibition que lui fait subir la STH et les 11 oxystéroïdes.

Elle réduit l'apport endogène du glucose, en freinant la néoglycogénèse à partir des protides.

Enfin, elle favorise le stockage glucidique : quant à son action sur le mécanisme intime du catabolisme glucidique, elle est incertaine.

Pour Henri QUILLOT, elle ferait baisser la cholestérolémie, la chlorémie, appauvrirait la réserve alcaline, augmenterait la concentration moléculaire du plasma, élèverait la pression osmotique chez le diabétique.

DANS CES CONDITIONS COMMENT INTERPRETER L'EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE
ALIMENTAIRE ?

Elle a été codifiée par LAEBE et ses collaborateurs : A un sujet à jeun depuis 12 heures, on fait ingérer soit 50 g. de glucose, soit 0,8 g. par kilog de poids.

On fait des prélèvements sanguins immédiatement avant l'épreuve, et ensuite toutes les 1/2 heures pendant 2 ou 3 heures.

1 - Normalement : Après un départ à 100 milligrammes par millilitre, on observe une montée à 150 milligrammes en 1/2 heure, avec retour à la normale en 2 heures.

Il y a une légère hypoglycémie vers 2 h.1/2 et retour définitif à la normale vers la 3ème heure. Si l'on traduit en résultats sur un graphique avec en abscisse le temps en heures, et en ordonnée la glycémie en milligrammes par millilitre : pour 100 ml. on a un triangle dont le sommet s'élève normalement à 50 milligrammes pour cent et la surface équivalente de 0,2 à 0,5 cm².

2 - Chez le diabétique :

La flèche d'hyperglycémie est plus élevée (dépassant 200 à 300 mg.) le retour plus tardif. L'aire du triangle atteint 2 à 7 cm².

3 - Trois facteurs interviennent dans la disparition de la surcharge glucidique

a) - Deux sont mineurs :

-- L'élimination rénale, fonction du seuil rénal du glucose.

-- La diffusion tissulaire qui intervient pour fixer la hauteur de la flèche d'hyperglycémie.

b) - Un est capital : l'assimilation glucidique proprement dite.

Le rôle relatif de la sécrétion réactionnelle insulinaire et de la glycogénèse hépatique est diversement apprécié. Pour SOSKIN, le FOIE jouerait le rôle essentiel dans la disposition de la surcharge glucidique (après perfusion de glucose, la courbe d'hyperglycémie est normale chez le chien dépancréaté et par ailleurs insuliné correctement. Elle est de type diabétique chez le chien hépatectomisé et correctement équilibré en glucose).

c) - La succession chronologique des faits est la suivante :

1 - Le glucose franchit la barrière intestinale : éventuellement, un défaut de phosphorylation, une carence en vitamines B, l'absence d'hormones surrénaliennes peuvent ralentir la résorption et provoquer des courbes d'hyperglycémie plates.

2 - La riposte initiale à l'hyperglycémie provoquée dépend de la "quantité d'insuline active libre" dans le sang, permettant au glucose de franchir la membrane cellulaire.

3 - L'hyperglycémie prolongée déclenche une sécrétion réactionnelle d'insuline qui atteint son maximum entre la 60ème et la 120ème minute, et précipite le retour de la glycémie à sa valeur initiale.

4 - En conclusion :

a) - Jusqu'à la 60ème minute, une anomalie de la courbe peut dépendre schématiquement :

1 - D'un défaut d'absorption intestinale (courbe aplatie).

2 - D'un taux faible 'd'insuline active libre dans le sang' :

c'est le cas chez le diabétique (flèche hyperglycémique).

3 - D'un trouble de la "pexie" hépatique qui est insuffisante.

b) - Après la 60ème minute :

1 - une absence de chute de la glycémie démontre un défaut ou une déficience de la sécrétion réactionnelle de l'insuline.

2 - Mais la "pexie hépatique" peut également être en cause.

5 - Les lacunes du test d'hyperglycémie provoquée -

1 - C'est un test purement clinique explorant la réponse globale de l'organisme à une hyperglycémie, mais n'analysant nullement le trouble physio-pathologique intime.

2 - C'est un instantané physiologique : on ne peut donc en tirer des conclusions absolues et définitives.

Elle n'en demeure pas moins une méthode fondamentale d'exploration chez tout diabétique.

ELLE EST HEUREUSEMENT COMPLETEE PAR L'EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE POST-INSULINIQUE

Il semble que LYMAN, NICHOLS, MAC CAM soient les premiers à avoir étudié l'action de l'insuline injectée par voie intra-veineuse. En France, c'est à Marcel LABBE et son école que revient le mérite d'avoir étudié et codifié la méthode (thèse d'OBADIA Elie - Paris 1935).

1 - La technique employée par Marcel LABBE est la suivante :

a) - Sujet à jeun depuis au moins 12 heures.

b) - En repos musculaire et équilibre thermique.

- c) - L'injection était faite par voie intraveineuse : dose standard :
20 unités d'insuline ordinaire chez l'adulte,
12 unités chez l'enfant.
- d) - On pratiquait deux glycémies à jeun avant le début de l'épreuve,
puis 9 glycémies de 5 en 5 minutes, 4 de 10 en 10 minutes, 5 de
15 en 15 minutes, soit au total 20 glycémies en 2 h.3/4.

2 - Résultats -

a) - Chez le sujet normal :

- Phase d'hyperglycémie réactionnelle brève de 5 à 10 minutes.
- Chute pendant 15 à 55 minutes, avec des chiffres glycémiques oscillant entre 0,65 et 0,25.
- Réascension en 2 segments, l'un rapide, l'autre plus lent.
- Le taux de la glycémie étant généralement redevenu normal de 65 à 135 minutes après l'acmé de la chute.

b) - Chez le diabétique :

- La phase d'hyperglycémie initiale est plus brève et inconstante.
- L'abaissement, par rapport à la glycémie initiale est variable de 20 à 60 %.
- La durée de la chute plus longue que chez le sujet normal (100 à 185 minutes).
- La flèche d'hypoglycémie relative plus élevée.
- La courbe plus irrégulière.
- "L'index d'assimilation" : abaissement % de la glycémie par minute, est très abaissé. Normalement de 1,58 en moyenne, il est ici entre 0,24 et 0,55.

PLUS RECEMMENT, HIMSWORTH, PUIS DARNAUD et SON ECOLE REPRIRENT LA METHODE LEGERE-
MENT MODIFIEE ET EN TIRERENT DES DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES ET PHYSIO-PATHOLOGIQUES

1 - La technique employée est sensiblement différente

Si les auteurs pratiquent également une injection intra-veineuse d'une quantité déterminée d'insuline, ils font absorber au patient, avant l'injection, une quantité donnée de glucose.

Ils étudient de même, pendant un temps donné, les variations de la glycémie.

2 - Les résultats

- a) - Les sujets dont la glycémie décrit une courbe ascendante sont insensibles ou peu sensibles à l'insuline.
- b) - Ceux dont la courbe glycémique est descendante sont sensibles à cette hormone.

3 - En dehors de l'intérêt pratique immédiat que comporte le test d'HIMSWORTH,
il suggère une classification du diabète :

- a) - Classiquement, on oppose :
 - Le diabète du sujet jeune, où tous les signes de la dénutrition sont au maximum. Le coma était jadis la complication habituelle ; le pronostic immédiat, non traité, est toujours grave.
 - Le diabète floride des sujets adultes, où l'acidose est rare et que menacent, souvent, à échéance plus ou moins tardive, les complications par sclérose artérielle.
- b) - Le test d'HIMSWORTH met en évidence une opposition de nature entre ces deux formes de diabète.

- Les diabètes jeunes font ordinairement partie du type sensible à l'insuline.
- Les malades atteints de la forme mineure y sont peu sensibles.

c) - Conclusions

- Les sujets jeunes sont diabétiques parce qu'ils n'ont à leur disposition qu'une quantité insuffisante d'insuline.
- Les sujets âgés sont diabétiques parce que leur sensibilité à l'insuline est amoindrie.

"Quelque chose" empêche que l'insuline agisse normalement dans leur organisme. S'agit-il d'une sympathicotomie, d'un excès des sécrétions surréna-liennes, d'une perturbation du système d'encéphalo-hypophysaire ? Ce groupe étant généralement sulfamido-sensible, les sulfamides hypoglycémiantes n'agiraient-ils pas en activant une insuline devenue inactive ou en s'opposant au "quelque chose" qui empêche son action ?.

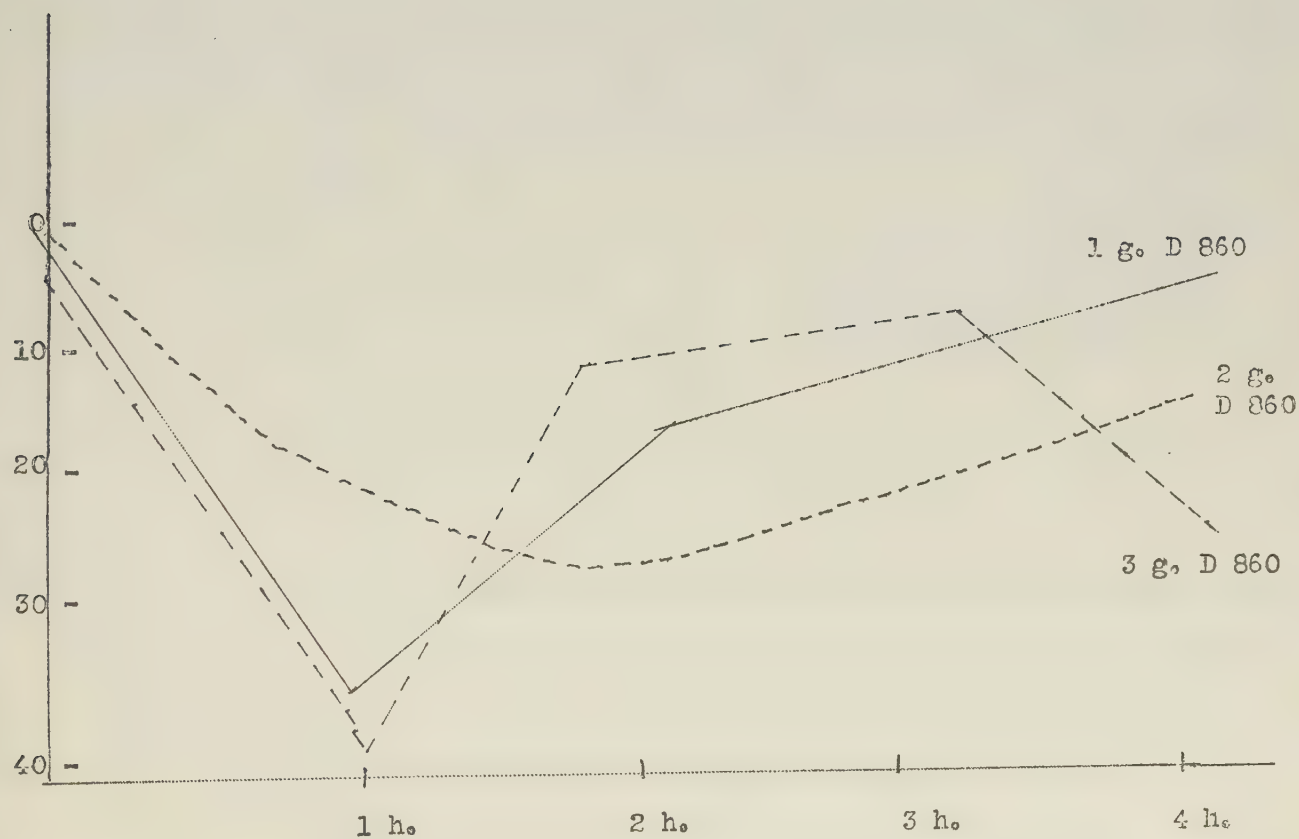
CERTAINS AUTEURS ONT EXTRAPOLÉ LE TEST D'HIMSWORTH EN L'APPLIQUANT AUX SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS (R. MOREAU, R. DEUIL, A. SAREZIN et P.M. de TRAVERSE) : c'est le "TEST DE CHARGE SULFAMIDE GLUCOSE" QUE NOUS ALLONS DÉFINIR.

- 1 - Utilisant le D.860, les auteurs étudièrent son action chez le sujet normal : sujet jeune, indemne de toute affection hépatique ou pancréatique.
- 2 - Les variations de la glycémie après des doses de charge variables (de 1 à 3 grammes) furent analysées toutes les heures pendant 4 heures.

Le tableau et la courbe suivante résument les résultats de l'épreuve (en % par rapport à la glycémie de départ).

D.860	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.
1 g.	- 32	- 21,9	- 14	- 5,1	+ 17,5
2 g.	- 21	- 28,6	- 27,1	- 24,2	- 11,4
3 g.	- 33,7	- 15,1	- 12,9	- 19,0	

Glycémie en %



3 - Résultats :

Il apparait que le maximum d'hypoglycémie est obtenu avec la dose de 3 g.
l'hypoglycémie la plus durable étant obtenue avec la dose de 2 grammes de D.860.

4 - Tenant compte des éléments, il imaginèrent le test de charge sulfamide-glucose
qui "doit permettre de prévoir rapidement l'action des médicaments chez un diabétique, justifiant un essai en évitant une phase de tâtonnements trop prolongée par exemple chez les sujets relativement jeunes et recevant une dose importante d'insuline" (DEUIL).

a) - Technique :

- Epreuve d'hyperglycémie classique.
- 3 jours après celle-ci, seconde épreuve, mais commencée après absorption de 3 grammes de D 860 en une seule prise.
- Si le sujet reçoit de l'insuline le matin, celle-ci sera faite en fin d'épreuve, à midi.

b) - Déduction pronostiques quant à l'efficacité du D 860 :

- Si la chute est supérieure à 40 % par rapport à la courbe précédente, le succès est certain.
- Entre 20 et 40 %, succès vraisemblable.
- Au-dessous de 20 %, échec quasi constant.

c) - Déduction physio-pathologiques quant au type de diabète en cause :

Ces trois catégories correspondraient peut-être à trois variétés physio-pathologiques de diabète (puisque les S.H. sont inactifs dans les diabètes par pancréatectomie).

- Diabètes extra-pancréatiques ou prépancréatiques.
- Mixtes.
- Diabètes pancréatiques authentiques.

5 - P. URHY, G. MARCEL, M. DUTZEND, R. VARIN, M. COHEN et TEXIER, emploient une technique légèrement différente.

a) - Ils étudient simplement les variations de la glycémie après prise de 3 g. de D.860 ou de HZ 55 (sans comparer à la courbe obtenue après épreuve d'hyperglycémie classique). La glycémie est dosée toutes les heures pendant 4 heures. L'insulinothérapie est suspendue depuis au moins 8 h. 48 h. si insuline-retard, à moins qu'elle n'ait été remplacée par une quantité équivalente d'insuline ordinaire la journée précédente.

b) - Résultats :

- Chez le sujet normal, ils enregistrent une baisse moyenne de 20.% par rapport à la glycémie initiale.
- Chez le diabétique, une baisse comprise entre 20 et 50 %.
- En cas de chute de plus de 40 %, le succès semble certain, entre 20 et 40 % succès vraisemblable.
- Au-dessous de 20 %, ECHEC quasi constant.

6 - ROOT et LEVINE pratiquent également ce test, MULLER se contente d'une épreuve écourtée : dosage à jeun et 3 heures après la prise du S.H., un abaissement de 20 % leur semble une bonne indication.

7 - Enfin, plus récemment, on a proposé un test similaire après injection d'un dérivé sodique de la tolglybutamide injecté par voie intraveineuse.

- II -

CARACTERISTIQUES DU PRODUIT EMPLOYE CONDITIONS

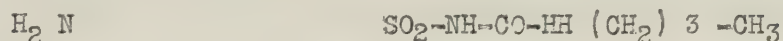
D'EXPERIMENTATION DANS LES CAS QUE NOUS

NOUS PROPOSONS D'ETUDIER

1 - Nous avons utilisé la carbutamide ou BZ 55 (commercialisé en France sous le nom de Glucidoral).

a) - Propriétés chimiques :

C'est le N₁ sulfanilyl N₂ n butylcarbemide,



Comme pour les autres dérivés hypoglycémiants, la fonction

SO₂NH semble absolument indispensable à son action.

LOUBATIERES met l'accent sur l'importance du radical butyl dans le haut degré d'activité de ce produit.

Le produit est soluble dans les solutions alcalines et acides, même sous sa forme acétylée.

Il est rapidement résorbé et de façon totale : après une prise per os de 2 à 4 g., la sulfamidémie est maximum en 2 à 4 heures.

L'élimination en est lente : 24 heures après absorption, la sulfamidémie n'est abaissée que de 10 % environ. Cette lenteur s'explique par le fait que l'élimination est avant tout rénale ; elle n'intéresse que 8 à 15 % de la dose ingérée dans les 24 heures.

Elle se fait sous la forme acétylée : il existe un équilibre entre la forme libre, la première étant fonction de la quantité

globale du produit dans l'organisme. Ainsi s'explique la sulfamidémie stable et durable, réalisent un véritable effet retard avec une seule prise quotidienne.

La fraction acétylée reste parfaitement soluble et on peut écarter la crainte d'une cristallisation intra-rénale.

b) - Toxicité :

Elle est très faible, il faut des doses 350 fois supérieures à la dose thérapeutique pour obtenir la mort de l'animal.

L'administration prolongée, tant sur l'animal qu'en clinique, n'a jamais été suivie d'accidents graves. Le produit semble même avoir des propriétés trophiques sur la cellule hépatique.

c) - L'activité antibiotique du produit est mineure et négligeable, la flore intestinale banale peu modifiée.

2 - Conditions d'expérimentation au Centre Hospitalier Emile Roux de Brévannes

a) - La technique employée fut celle décrite par MOREAU et DEUIL et que nous venons d'exposer, le S.H. utilisé étant le BZ 55 et non le D.860

b) - Les chances de réussite d'un traitement par les S.H. étaient à priori pratiquement nulles si nous tenions compte des indications couramment admises par la majorité des auteurs.

Il s'agissait de tuberculeux, le plus souvent en pleine évolution. Et l'on sait combien la tuberculose rend précaire l'équilibre des diabétiques, même correctement insulinés.

Bon nombre étaient soumis depuis de longues années au traitement insuliné, avaient des antécédents acidotiques ainsi que des lésions dégénératives (artérite, rétinite, coronarite).

Il s'agissait de malades chroniques, vieux clients de sanatorium. Ceci rendait tout essai de régime rigoureux illusoire chez ces malades indisciplinés et revendicateurs, dont bon nombre étaient de surcroît, des éthyliques invétérés.

Malgré ces éléments défavorables "à priori", l'expérimentation fut tentée ; chaque essai fut précédé d'un test de charge sulfamide-glucose, pratiqué conformément à la technique codifiée par MOREAU et DEUIL.

- III -

PRESENTATION D'UNE SERIE DE 24 MALADES TUBERCULEUX ET DIABETI-
QUES, POUR LESQUELS LE "TEST DE CHARGE SULFAMIDE-GLUCOSE" PRE-
CEDA SYSTEMATIQUEMENT L'ESSAI THERAPEUTIQUE des S.H. -

1 - Modalités du traitement

a) - Le régime

Il est relativement libre, les restrictions portant sur les corps gras céto-gènes : beurre et fromages, ainsi que le pain.

Les glucides sont répartis sur les trois repas. La quantité globale de glucides ingérés varie entre 250 et 300 g. par 24 heures, avec d'assez gros écarts en plus ou en moins, suivant les jours et les malades.

b) - la sulfamidothérapie :

La sulfamidothérapie est progressivement substituée à l'insuline. Les doses de BZ 55 varient entre 1 et 3 comprimés par 24 Heures.

L'abandon de BZ 55 n'est décidé que lorsque de fortes doses de BZ 55 ont échoué (plus de 4 comprimés par 24 h.), ou lorsqu'un incident impose le retour à l'insuline : acidose, hyperglycémie trop élevée.

c) - Surveillance :

Sucre et acétone sont quotidiennement recherchés dans les urines. La glycémie est d'abord contrôlée chaque jour, puis seu-

lement deux fois par semaine.

La tuberculose est soumise aux contrôles habituels (scopies, clichés, V.S. température, poids, bacilloscopies). L'exploration des fonctions rénales, hépatiques, sanguines, précède l'essai du BZ 55. Des contrôles sont effectués en cours de traitement.

2 - La sélection des malades :

Aucune discrimination tenant compte de l'âge, des antécédents acidotiques, des doses d'insuline reçues, de l'ancienneté du diabète, à l'exclusion cependant des malades évoluant en acidose, n'a été pratiquée.

Rappelons encore que tous nos malades sont tuberculeux, qu'il s'agit souvent de tuberculoses bilatérales, bacillifères, en pleine évolution, avec altération de l'état général fréquente. Ces faits, si l'on tient compte des données classiques, suffisaient à priori à contre-indiquer tout essai thérapeutique par le BZ 55.

3 - La technique employée pour le test de charge est celle qui a été codifiée par MORFAU et DEUIL (nous la rappelons)

- a) - Hyperglycémie provoquée classique.
- b) - Même épreuve un ou deux jours après, mais précédée 1/2 heure avant le début de l'épreuve de l'absorption de 3 g. de BZ 55 à jeun, en une fois.
- c) - La dose d'insuline matinale est rejetée à la fin de l'épreuve.
- d) - L'abaissement de la flèche d'hyperglycémie après prise d'une dose de charge de BZ 55 est exprimé en % en comparant les glycémies maxim.

4 - Rappelons les indications pronostiques tirées par les auteurs de l'abaissement de la flèche d'hyperglycémie.

- a) - Abaissement de 40 % ou plus : succès quasi certain.
- b) - Entre 40 et 20 % : l'essai est justifié, le succès probable.
- c) - Au- dessous de 20 % : aucune chance de succès.

5 - Présentation de 24 cas cliniques.

CAS N° 1 : S.... CHERIF - Poids : 65 kg. - Age 23 ans - ECHEC 1

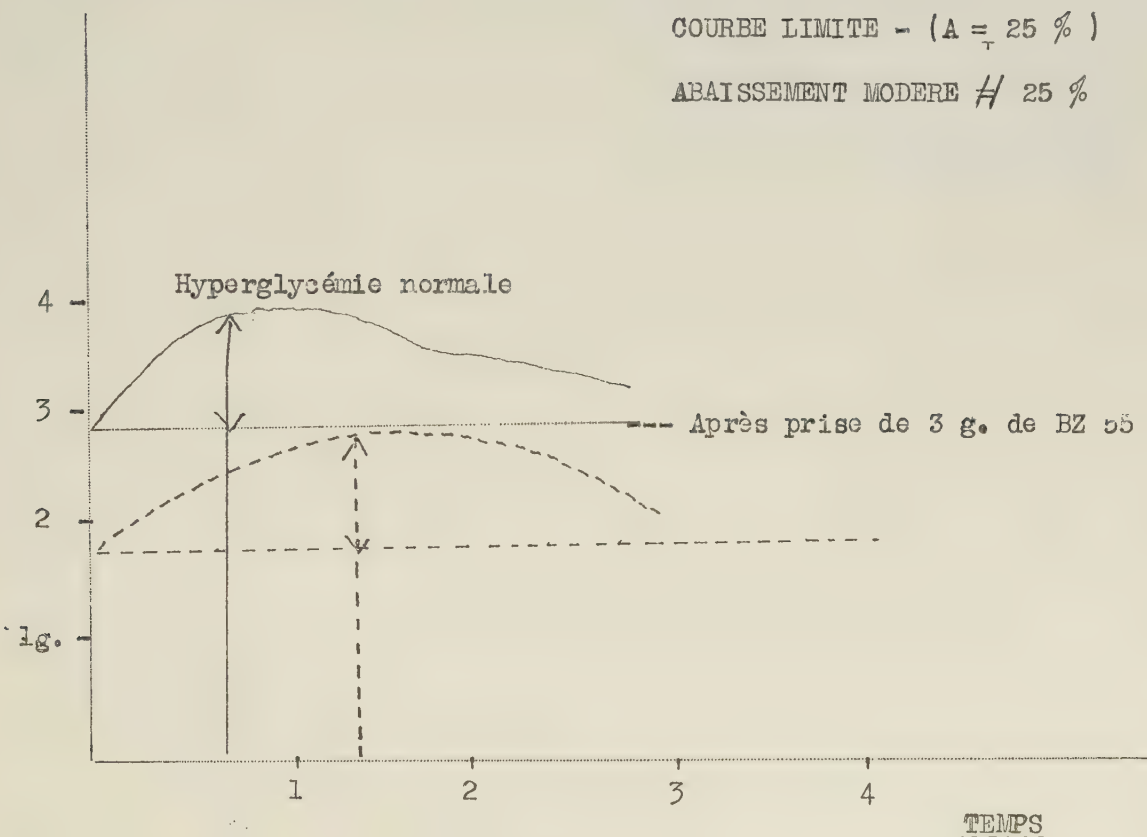
- Diabète découvert en 1957. Tuberculeux depuis 1956.
- Equilibré par une injection unique de 10 unité d'insuline ordinaire + 30 BZ
- Essai de substitution progressive du BZ 55 le 27-3-58, après une phase d'équilibre transitoire, la glycémie augmente jusqu'à 2,10 g., acétonurie +++.
- Le 10-4-58, abandon du BZ 55 et retour à l'insulinothérapie.
- Malade classé comme un échec de la sulfamidothérapie.

Courbe résumant l'épreuve de charge

Glycémie

COURBE LIMITE - ($A = 25\%$)

ABAISSMENT MODERE $\neq 25\%$

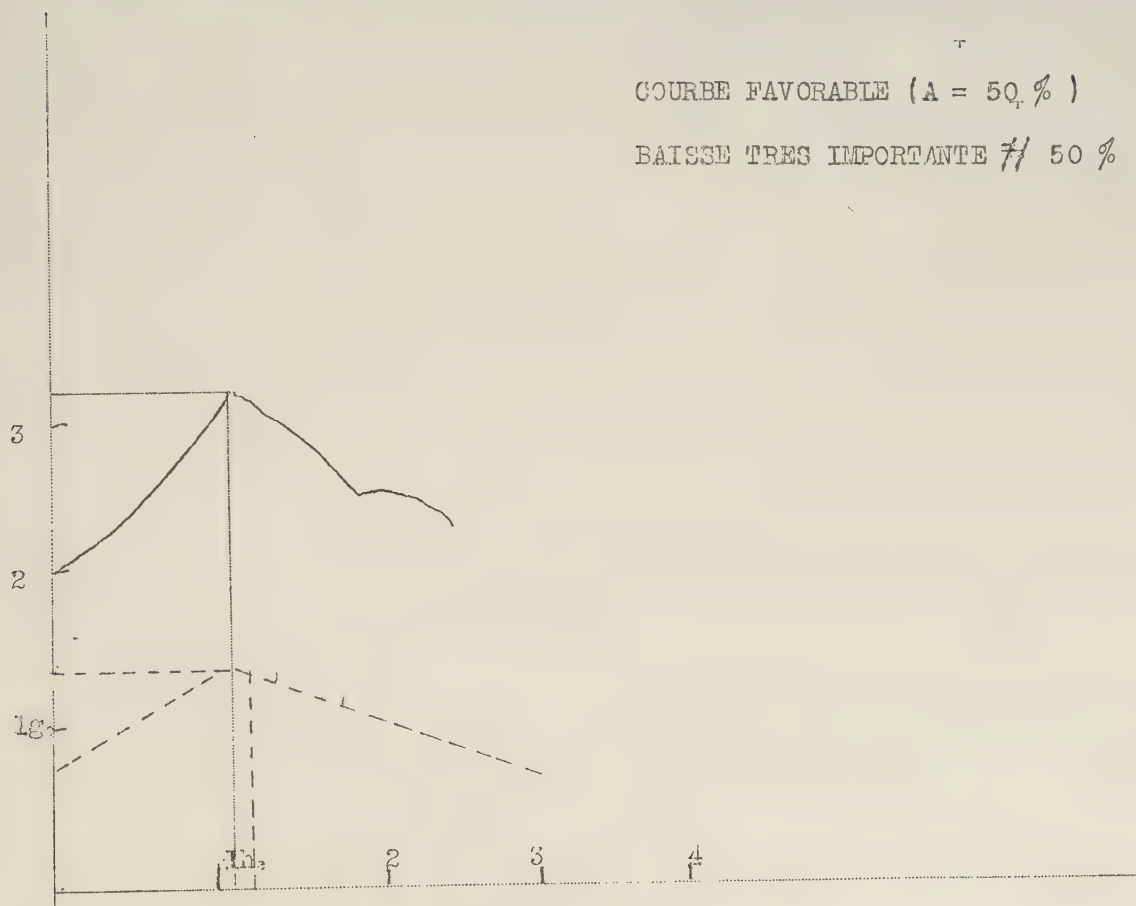


CAS N° 2 - SITE....Ernest, 26 ans

ECHEC 2

- .. Diabète découvert en 1950. Tuberculeux depuis 1956.
- Equilibré par 15 U.I.O.3, puis 30 U.I. BZ
- Essai du BZ 55 le 30-4-57, malgré une dose de 4 comprimés de BZ 55, la glycémie passe rapidement à 2,30. Malgré l'absence de cétonurie, la sulfamidothérapie est abandonnée. Le malade est remis à l'I P Z, et est équilibré avec 25 unités P Z.
- Considéré comme un échec du BZ 55.

Courbe résumant l'épreuve de charge

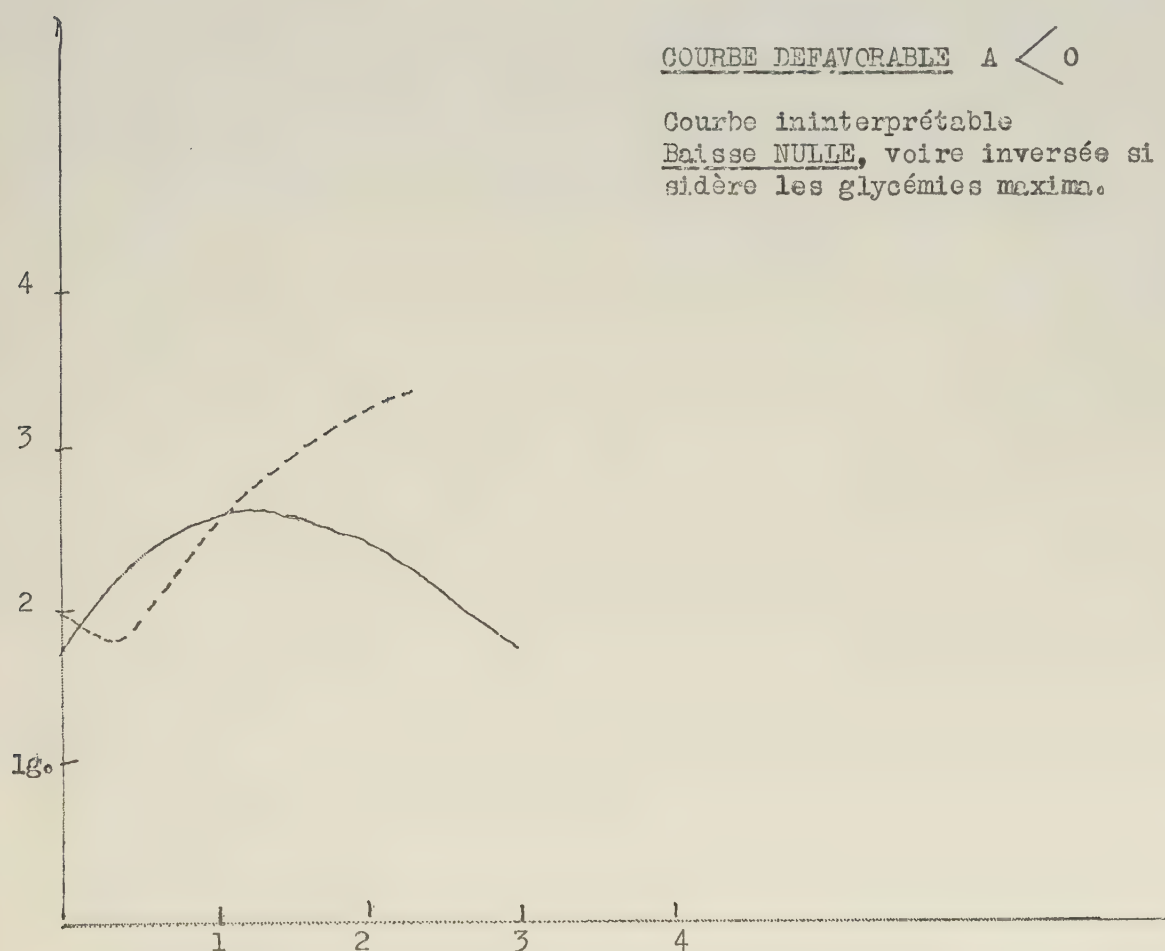


CAS N° 3 - VASS.... 45 ans

ECHEC 3

- Diabète découvert en Mai 1957. Début de la tuberculose difficile à préciser.
- Equilibré par 26 U. PZ.
- Essai du BZ 55 le 7-2-58. Le malade reçoit 4 comprimés de BZ 55, puis 3 comprimés. le 24-2-58, la glycémie est à 1,64. Cétonurie importante. Le malade est repassé à l'insuline.
- Considéré comme un échec du BZ 55.

Courbe résumant le test de charge.



CAS N° 4 - DEH... 58 ans

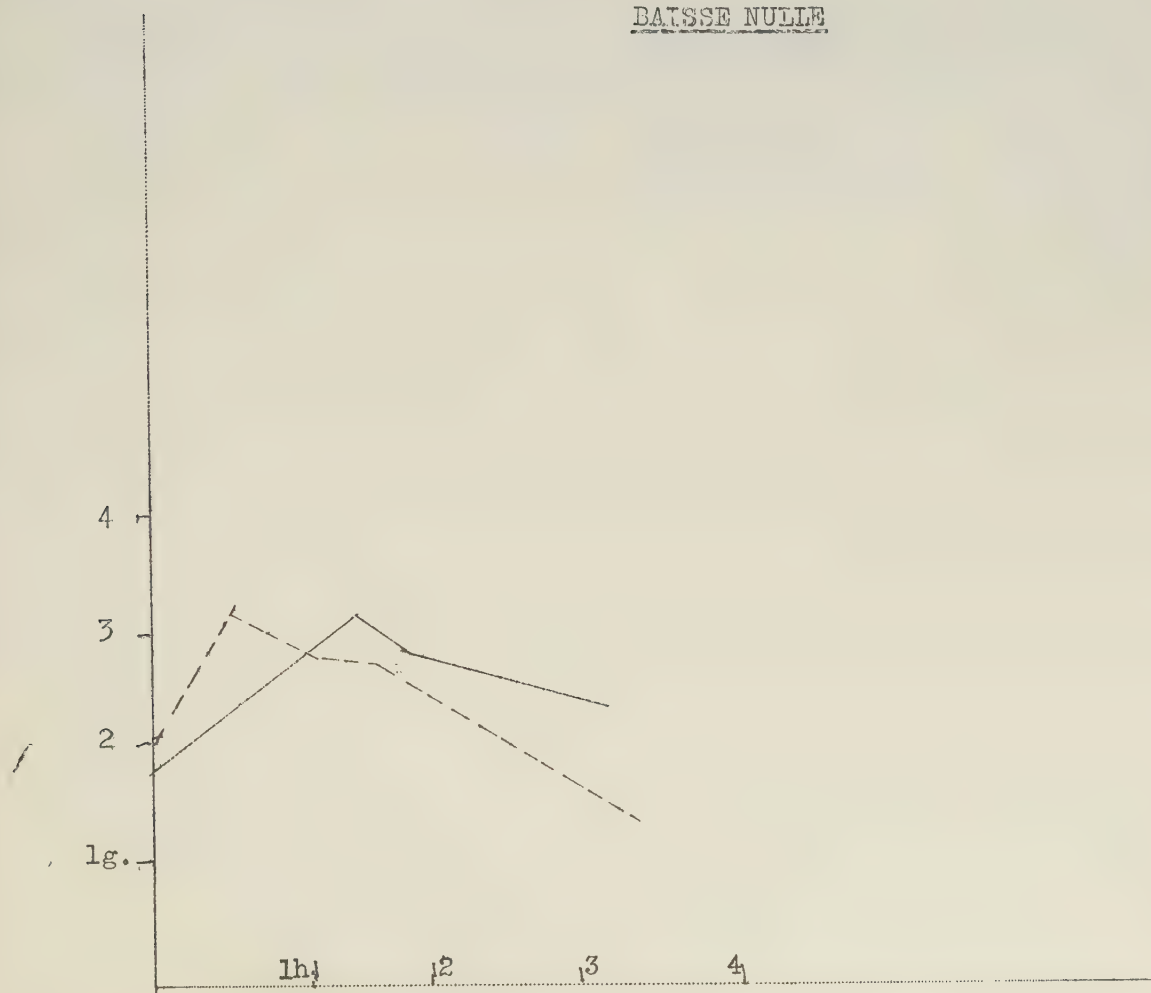
ECHEC 4

- Diabète découvert en 1957. Début de la tuberculose en 1956
- Equilibré par 20 U.I.O + 15 U.I.O + 20 U.I.O
- Essai du BZ 55 le 7-2-58, le 14-2-58, la glycémie passe à 2,35. Malgré l'absence d'acétonurie, on repasse le malade à l'insuline.
- Considéré comme un échec du BZ 55

Courbe résumant le test de charge

COURBE DEFAVORABLE A $\neq$ 0

BATISSE NULLE



CAS N° 5 - LAC... 45 ans

ECHEC 5

- diabète découvert en 1942. Début de la tuberculose en 1950.
- Equilibré par 20 U.I., puis 36 U I PZ
- Essai de BZ 55 le 21-2-58. le 24-2-58, le malade recevait 4 comprimés de BZ 55 + 10 U I PZ. Le 1-3-58, la glycémie passe à plus de 3 grammes. Cétonurie importante dans les urines.
- Considéré comme un échec du BZ 55.

Courbe résumant le test de charge

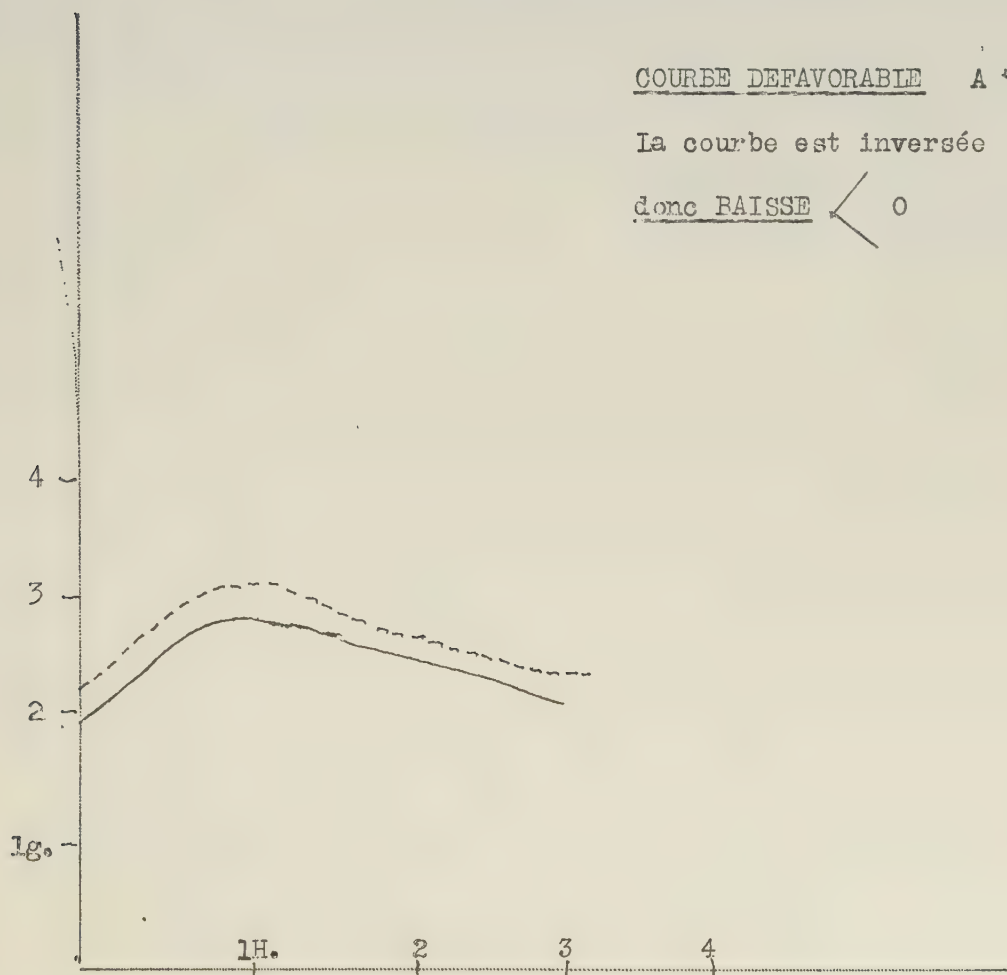
COURBE DEFAVORABLE

A < 0

La courbe est inversée

donc FAISSE

< 0



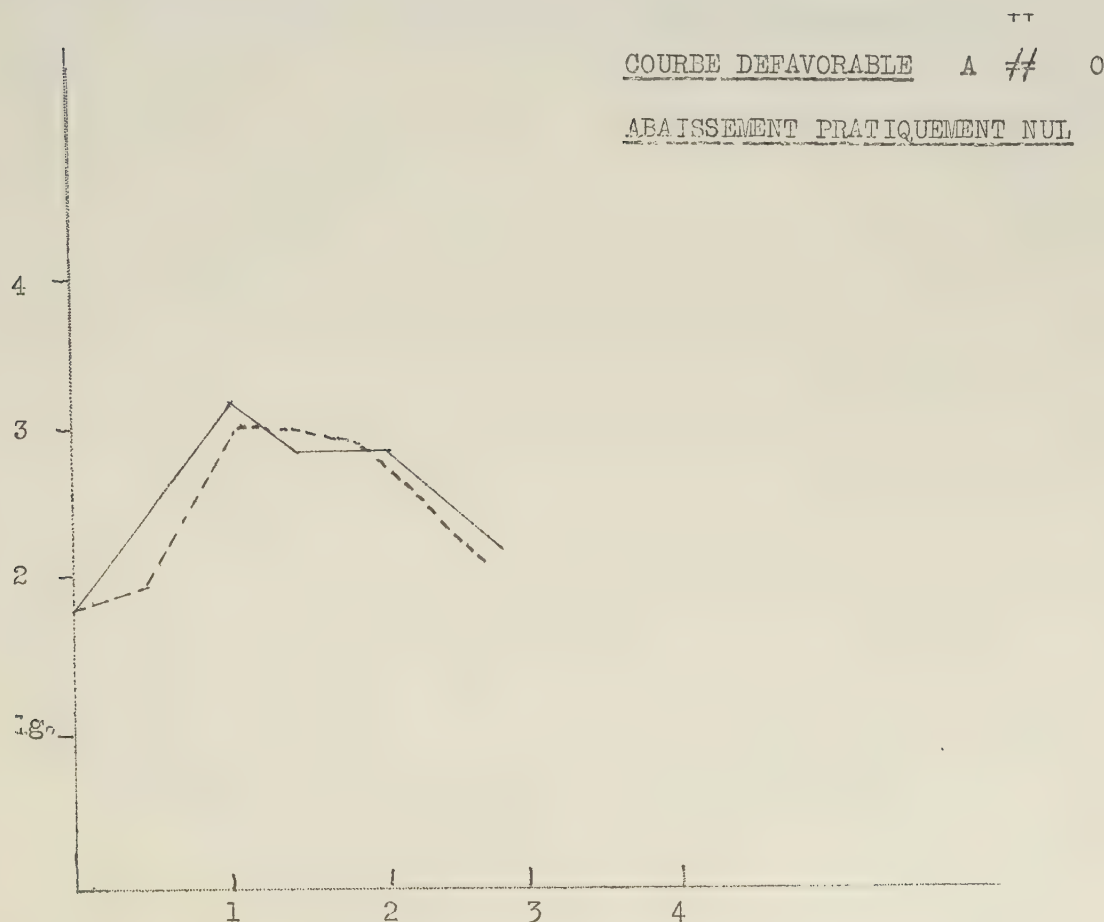
CAS N° 6 - BOD.....

61 ans

ECHEC 6

- Diabète découvert en 1957. Début de la tuberculose en 1956
- Equilibré par 60 U.I.O, puis 40 U I PZ.
- Essai du BZ 55 du 27-10 au 2-12-57. La glycémie passe rapidement à 2,20. Une cétonurie importante apparaît malgré la dose de 4 comprimés par 24 heures. La sulfamidothérapie est abandonnée.
- Considéré comme un échec du BZ 55

Courbe du test de charge



CAS N° 7 - BAN..... 53 ans

ECHEC 7

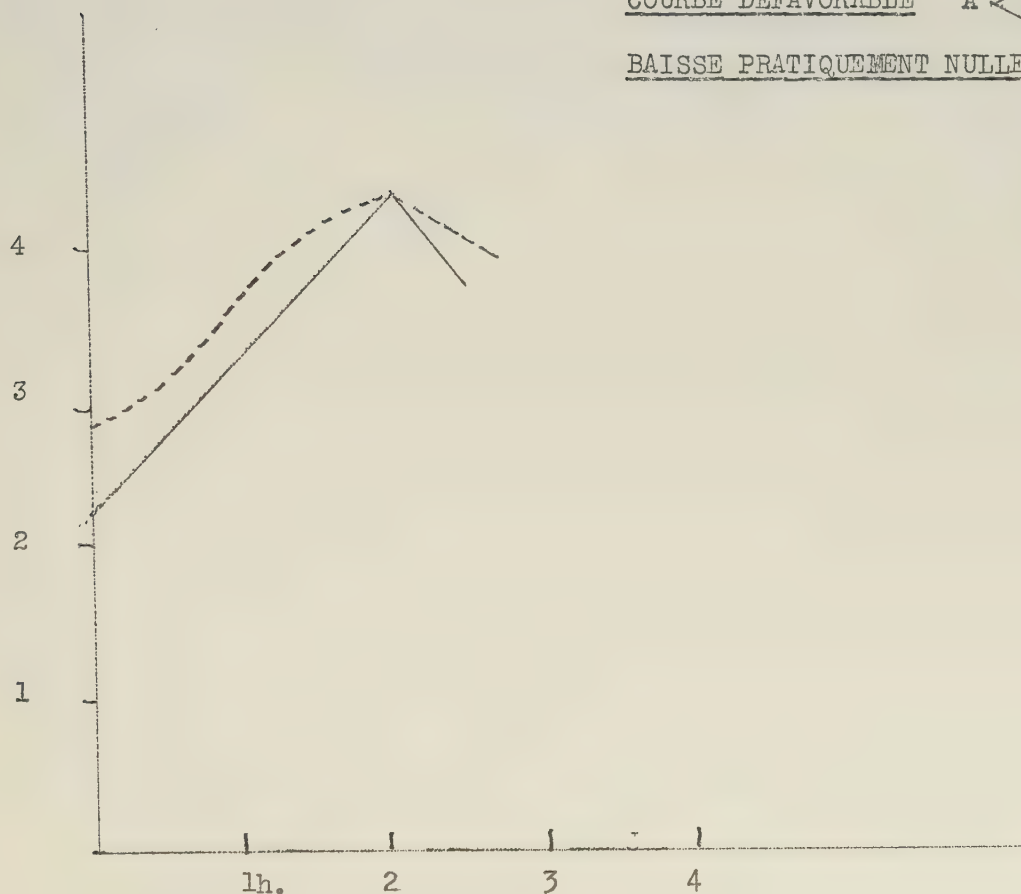
- Diabète découvert en 1954. Début de la tuberculose difficile à préciser
- Equilibré par 50 U.I.Ox 3, puis par ~~30~~ 30 U.I.Ox 3.
- Essai du BZ 55 le 20-2-57. Malgré le maintien de l'association insuline + PZ (20 U I PZ + 15 U.I.O+ 2 comprimés de BZ 55), la glycémie atteint rapidement 1,95. Cétonurie importante. Abandon de la sulfamidothérapie.
- Considéré comme un échec du BZ 55.

Glycémie avant le test de charge

Courbe du test de charge

COURBE DEFAVORABLE A < 0

BAISSE PRATIQUEMENT NULLE

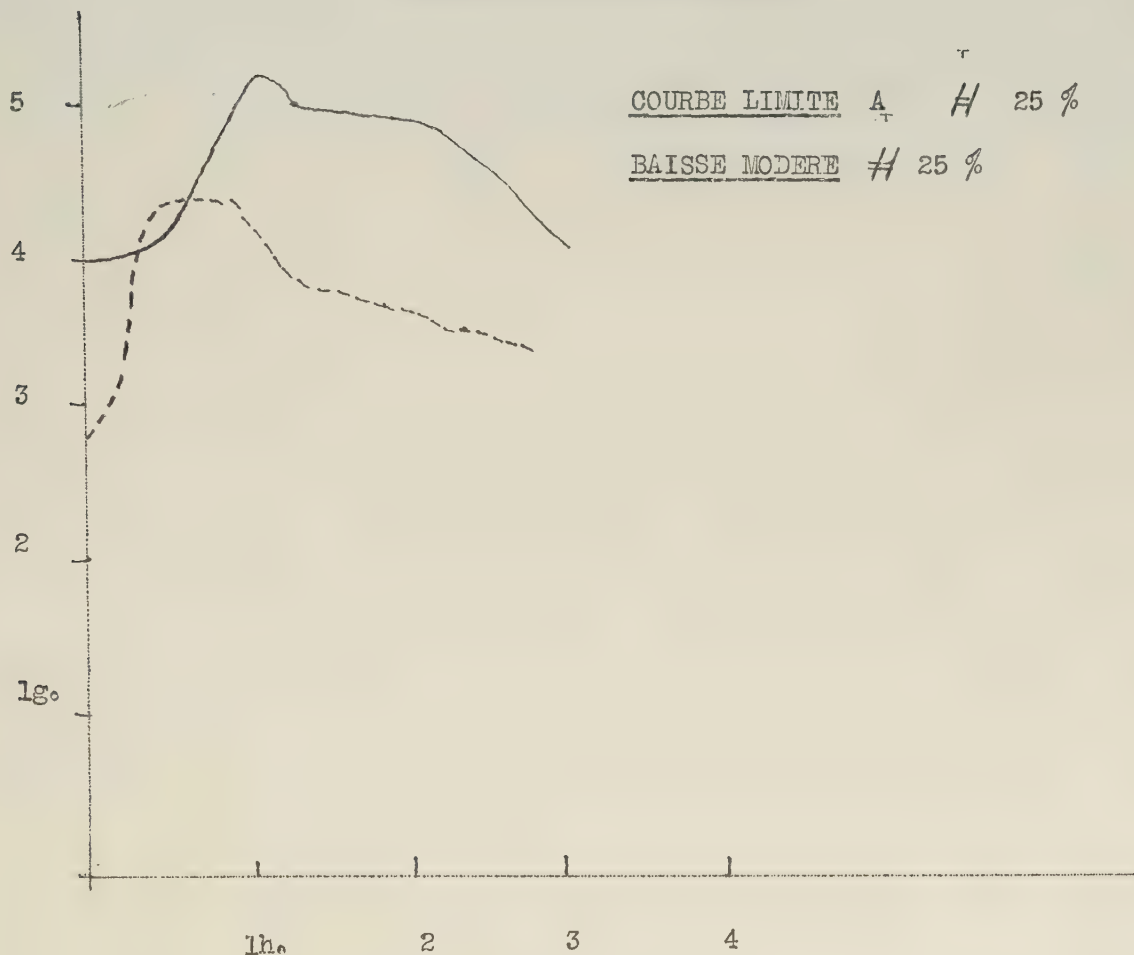


CAS N° 8 - MEN..... 43 ans

ECHEC 8

- Diabète découvert en 1949. Début de la tuberculose en 1949
- Equilibré par 100 U I.O.
- Essai du BZ 55 le 27-2-57. Association 20U.I.O+ 20 U I PZ + 1 comprimé de BZ 55, puis de : 15 U PZ + 20U.I.O+ 2 comprimés de BZ 55. La glycémie dépasse 3 grammes. Cétonurie importante. Reçoit actuellement 25 PZ + 10 I.O.
- Considéré comme un échec du BZ 55

Courbe du test de charge.



CAS N° 9 - VER..... 56 ans

ECHEC 9

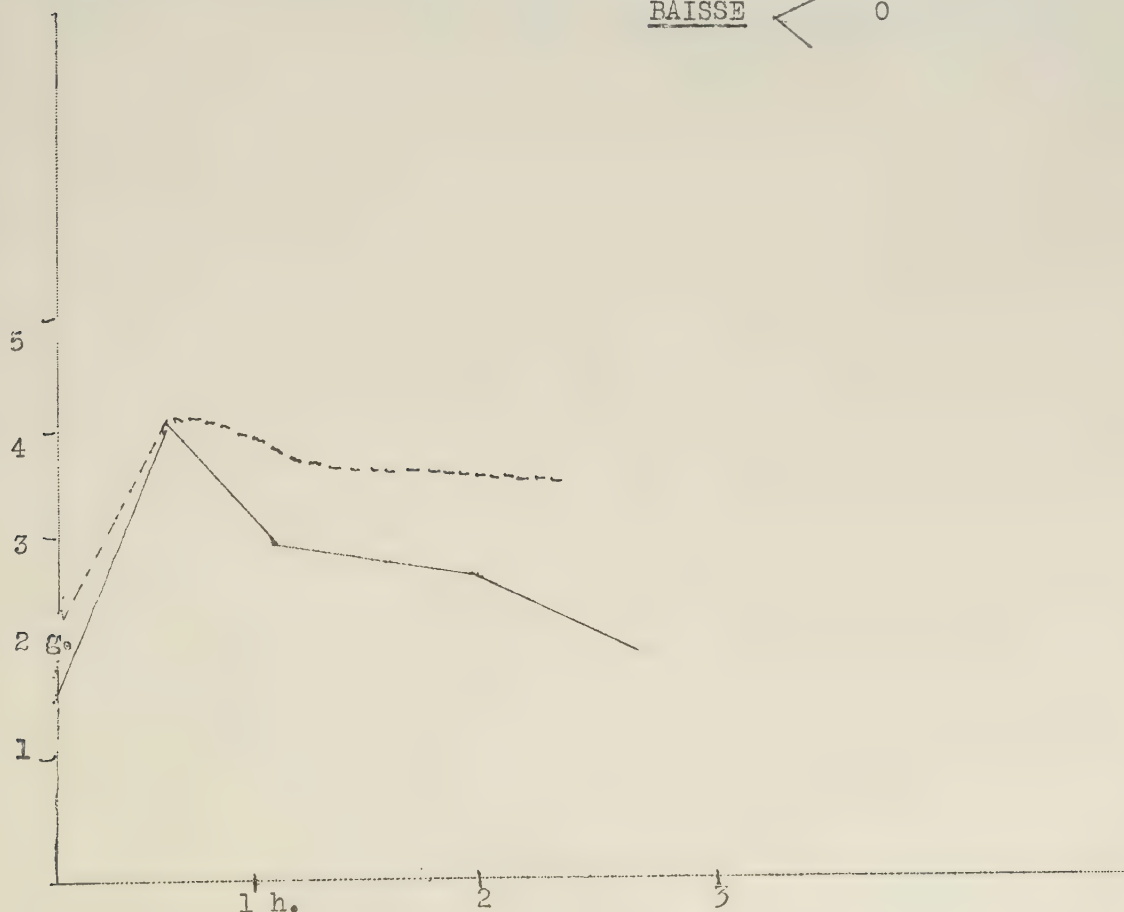
- Diabète découvert en 1953. Instable. Poussée d'acidose et coma hypoglycémique.
Début de la tuberculose en 1953.
- Equilibré par 32 U.I.O + 20 U.I.O + 22 U.F.O.
- Essai du BZ 55 le 18-10-58. Malgré le maintien de l'association BZ 55 + insuline, la glycémie passe à 3,30g. Cétonurie très importante. Arrêt de la sulfamidothérapie.
- Echec du BZ 55.

Courbe du test de charge

COURBE DEFAVORABLE

A < 0

BAISSE < 0

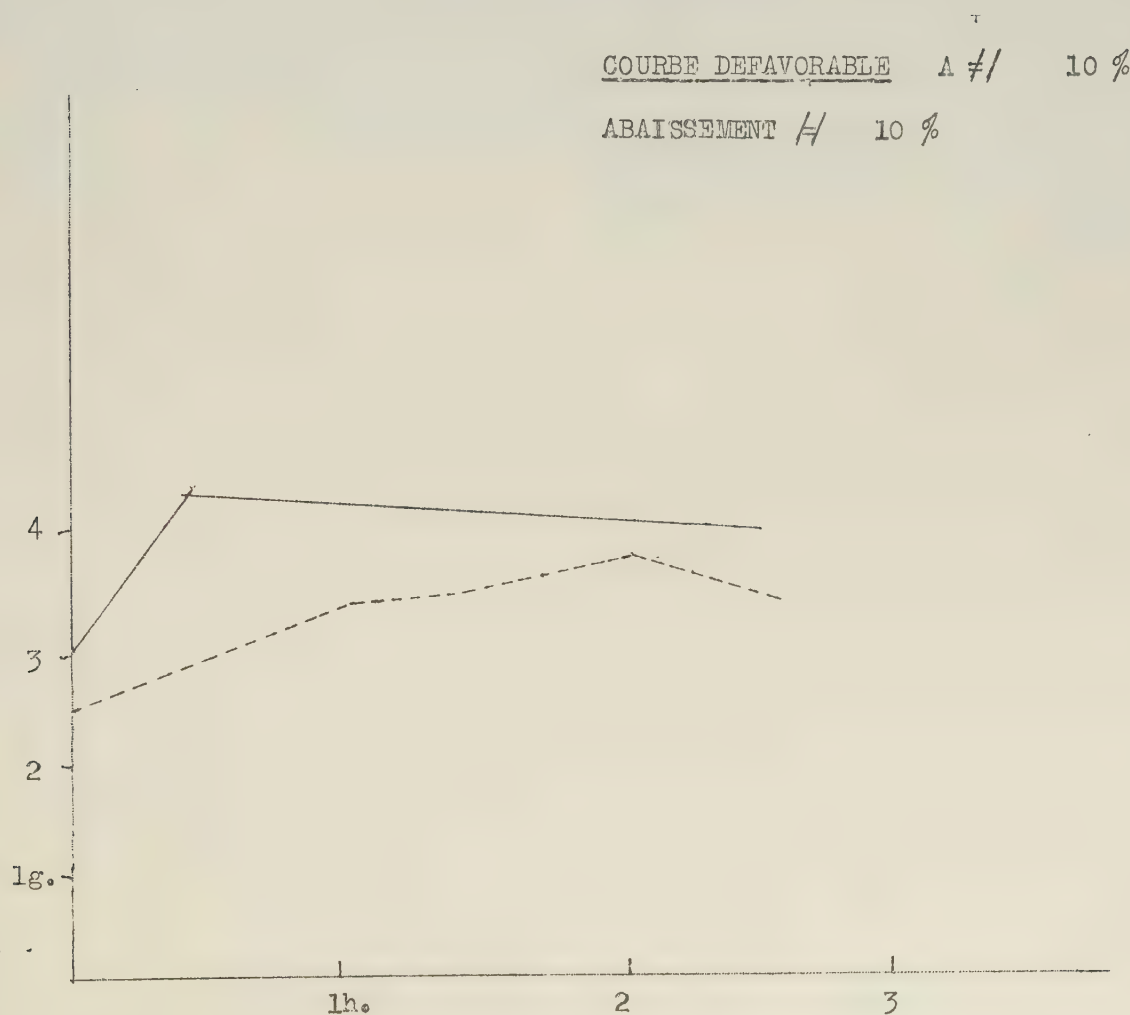


CAS N° 10 - TIM... 58 ans

ECHEC 10

- Diabète découvert en 1955. Début de la tuberculose en 1954
- Equilibré par 12U.I.O + 10 U.I.O + 12U.I.O. glycémie voisine de 2 gramme
- Essai du BZ 55 le 16-11-58. Le 8 Avril 1959, malgré la dose de 4 comprimés par 24 heures, la glycémie dépasse 2 grammes et une cétonurie importante apparaît.
- Echec du BZ 55.

Courbe du test de charge



CAS N° 11. - ABA..... 35 ans

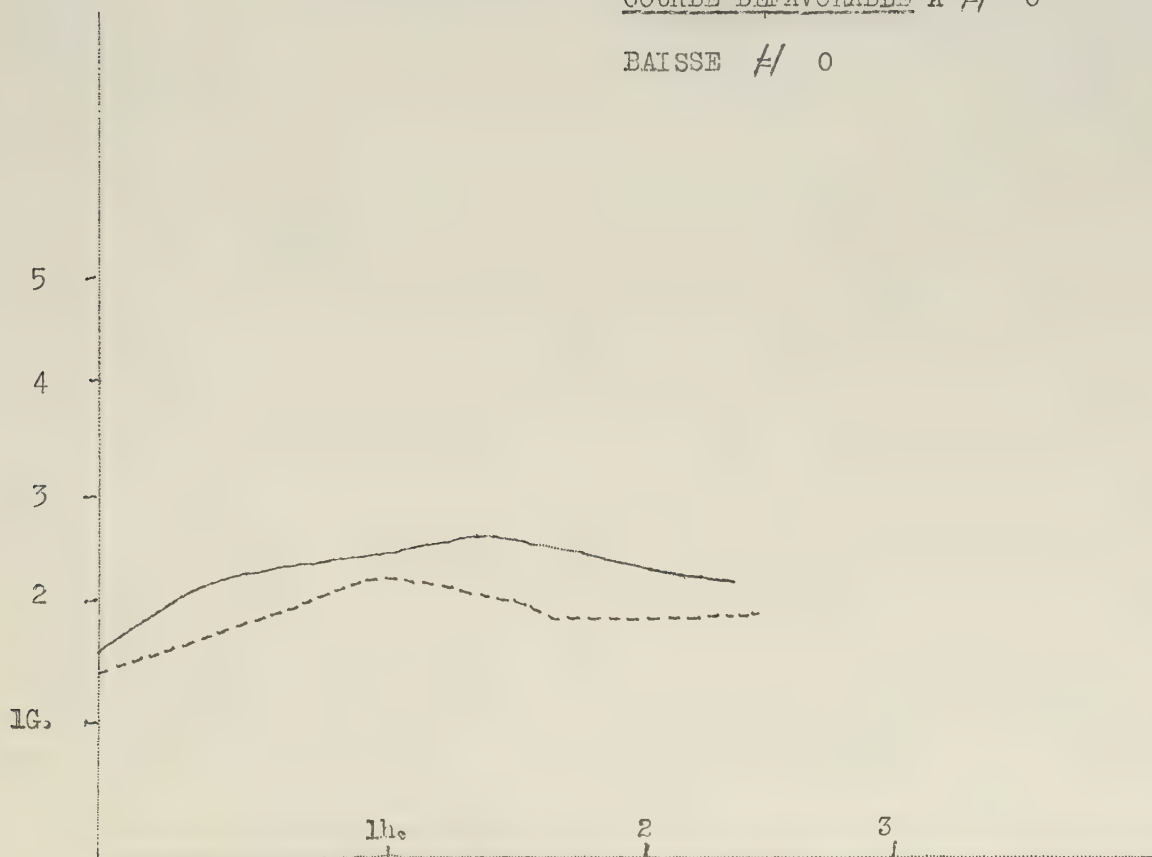
ECHEC 11

- Diabète découvert en 1956. Début de la tuberculose en 1958.
- Equilibré par 37 U NPH. Glycémie variant entre 1,50 et 1,80.
- Essai du BZ 55 le 10-4-59. Malgré le maintien d'une dose de 4 comprimés de BZ 55 par 24 heures, la glycémie dépasse 2 grammes, le malade maigrit. Malgré l'absence de cétonurie, on abandonne la sulfamidothérapie.
- Echec du BZ 55

Courbe du test de charge

COURBE DEFAVORABLE A #/ 0

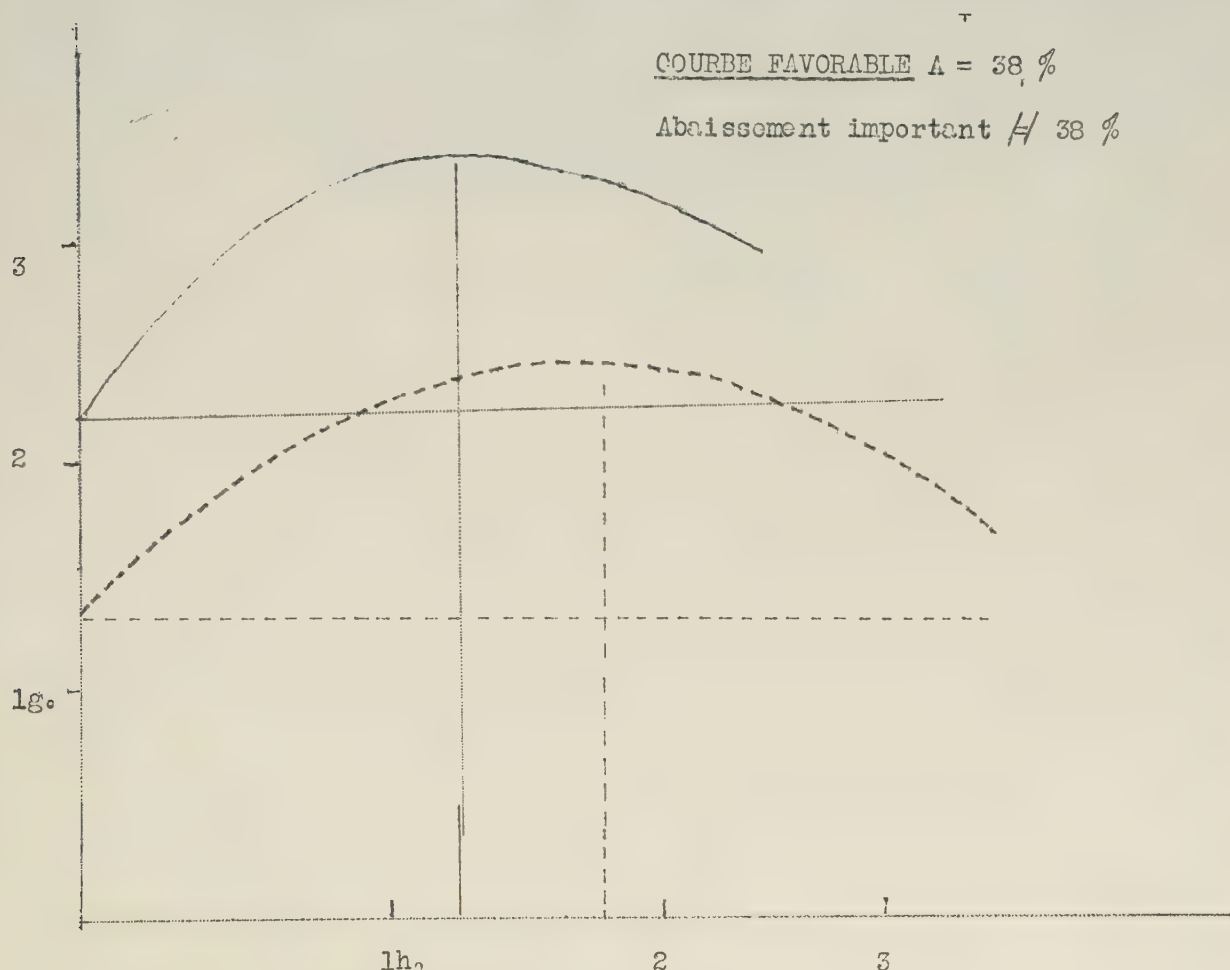
BAISSE #/ 0



CAS N° 12 - BEN BRAHIM L..... 48 ans - 67 kg. REUSSITE I

- Diabète découvert en 1957. Début de la tuberculose en 1957.
- Equilibré par 2 U I PZ + 15 U.I.O.
- Essai du BZ 55 le 30-4-58. Substitution progressive. Le 7-8-58, le malade ne reçoit plus que 3 comprimés de BZ 55 par 24 heures. Le 7 ⁺Jun 1958, cette ⁺dose est maintenue. La glycémie est à 1,30/litre. Acétonurie = 0. Glycosurie = 0
- Malade classe comme une réussite du BZ 55.

Courbe résumant l'épreuve de charge

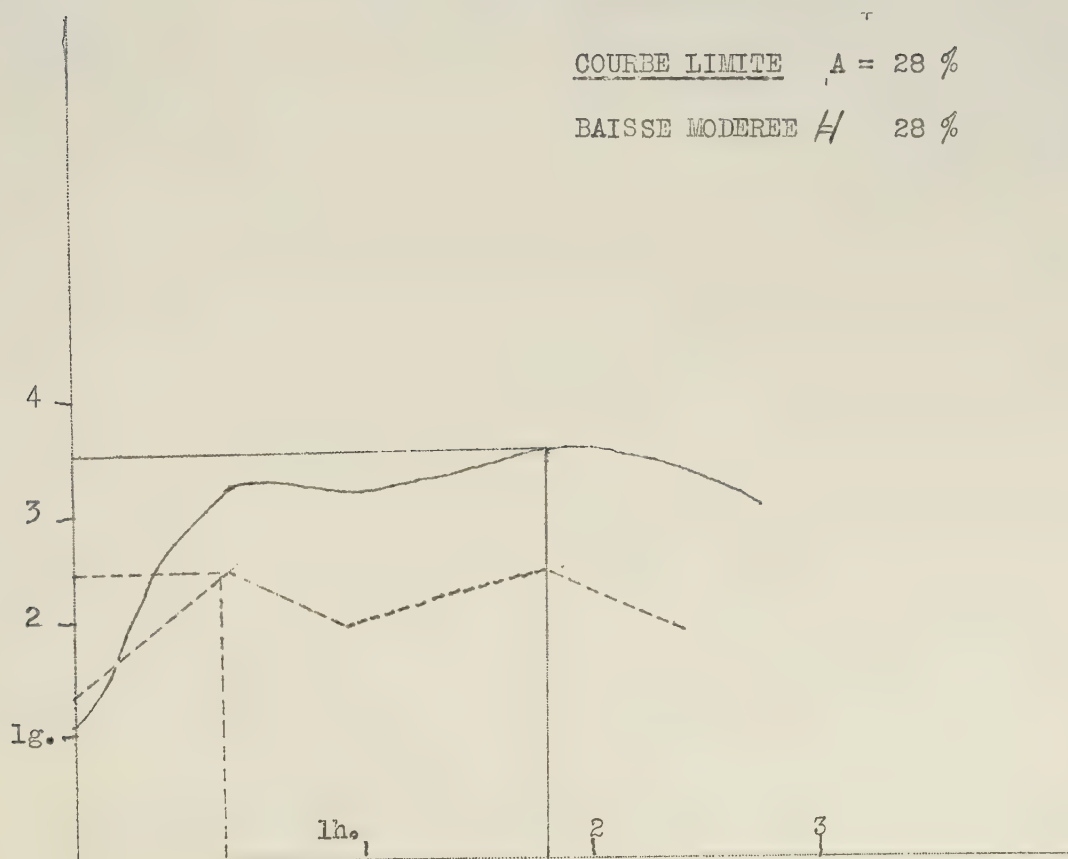


CAS N° 13 - MON..... 49 ans

REUSSITE 2

- Diabète découvert en 1957, a déjà présenté une poussée acidotique. Début de la tuberculose en 1955.
- Equilibré par 45 U PZ.
- Substitution progressive du BZ 55 commencée le 23-6-58. Le 12-7-58, le malade sort sur sa demande, mais avec 2 comprimés de BZ 55. La glycémie se maintient entre 1,20 et 1,10. Glycosurie nulle.
- Malgré le temps d'observation très court, tenant compte de la rapidité et de la netteté de l'action du BZ 55, nous considérons ce cas comme un succès du BZ 55

Courbe résumant l'épreuve de charge

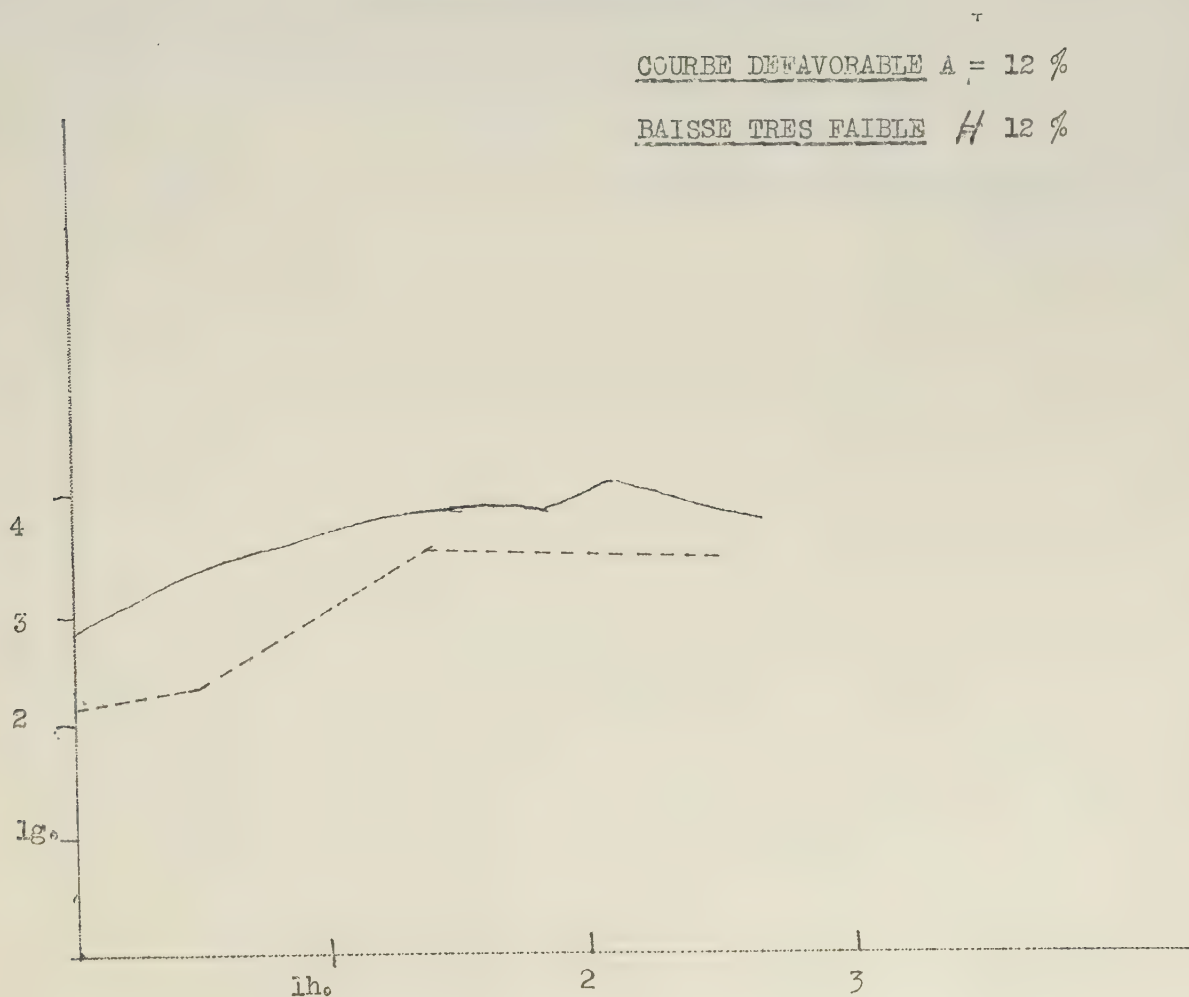


CAS N° 14 - LAN... 61 ans

REUSSITE 3

- Diabète découvert en 1958, pas de poussées acidosiques. Début de la tuberculose en 1958.
- Equilibré par 30 U.I.Ox 3, avec une glycémie oscillant autour de 2 grammes
- Le 28-4-58, essai du BZ 55 : 4, puis 3 comprimés. Le 2-4-59, le malade est toujours bien équilibré avec 3 comprimés de BZ 55. La glycémie est $\frac{1}{2}$ de 2 grammes. Cétonurie = 0. Glycosurie modérée.
- Considéré comme un succès du BZ 55.

Courbe résumant l'épreuve de charge



GAS N° 15 - AMA.... Mohamed, 49 ans

REUSSITE 4

- Diabète découvert en 1958. Début de la tuberculose en 1951
- Mis d'emblée au BZ 55, le 24-8, à la dose de 4, puis 3 comprimés. Le 10-10-58, avec 3 comprimés de BZ 55, la glycémie est à 1,50. Cétonurie nulle.
- En Février 1959, ictère pendant lequel le traitement par le BZ 55 est poursuivi sans incident.

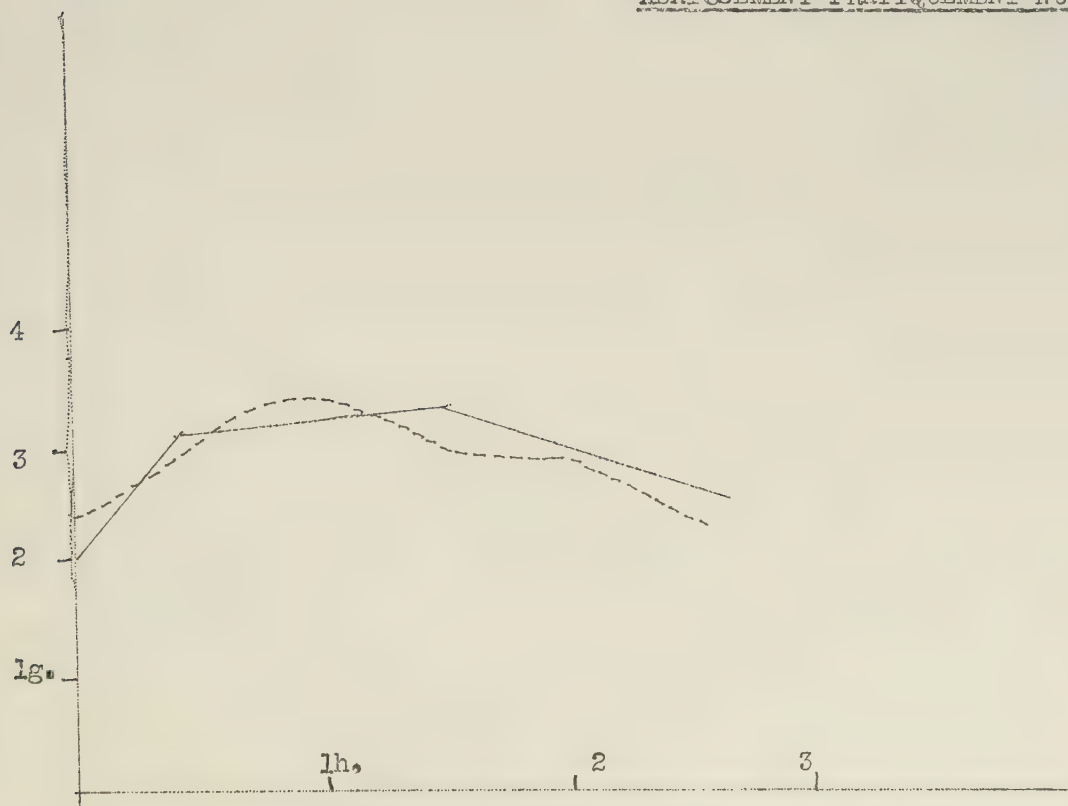
Notons que depuis cet ictère, la glycémie est plus instable et légèrement plus élevée ~~à~~ 1,80.

- Malade considéré comme un succès du BZ 55.

Courbe résumant le test de charge

COURBE DEFAVORABLE A H/O

ABAISSEMENT PRATIQUEMENT NUL.



CAS N° 16 - BON..... 50 ans

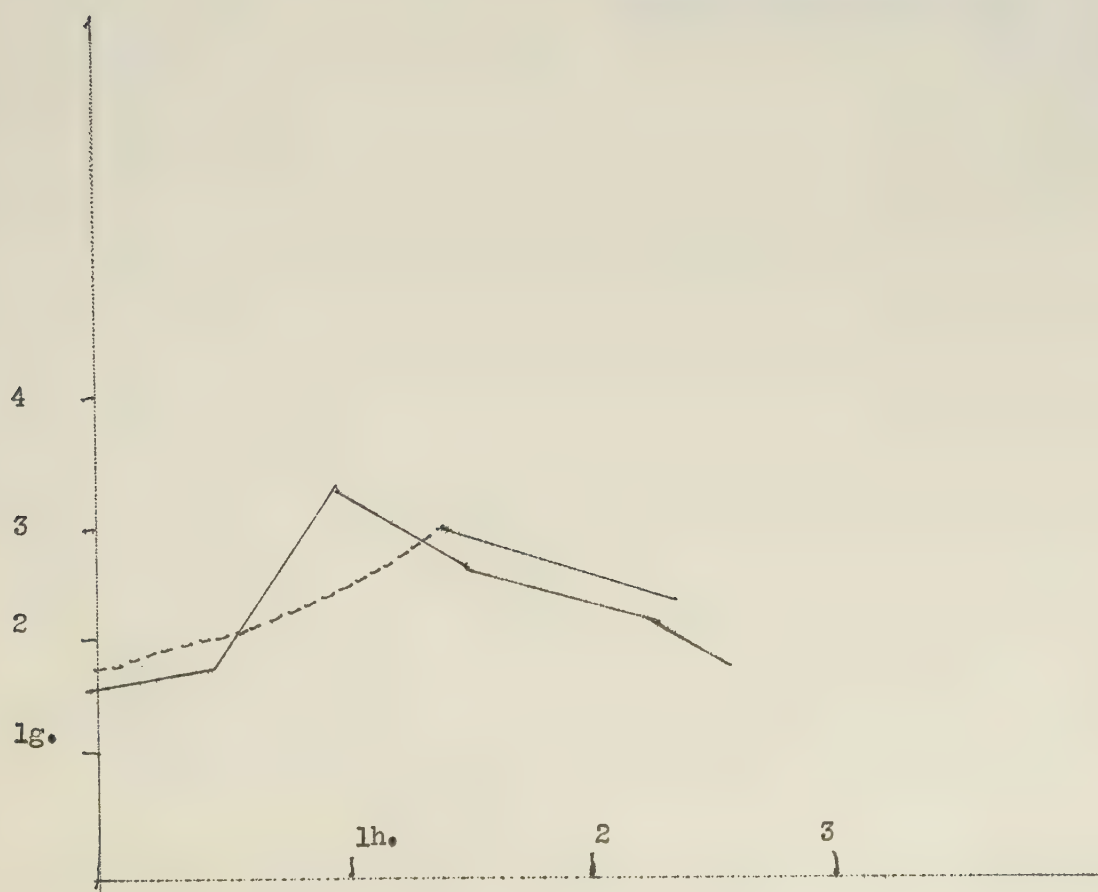
REUSSITE 5

- Diabète découvert en Février 1958. Début de la tuberculose en 1956.
- Equilibré par 50 U I PZ.
- Essai du BZ 55 le 19-11-58. Le malade reçoit successivement 4, puis 3 comprimés de BZ 55. La glycémie se stabilise rapidement entre 1,20 et 1,40. Sorti, le malade continue le traitement à domicile.
- Considéré comme un succès du BZ 55.

Courbe résumant le test de charge

COURBE DEFAVORABLE (A $\neq$ 12 %)

BAISSE TRES FAIBLE $\neq$ 12 %



CAS N° 17 - DAL.... 61 ans

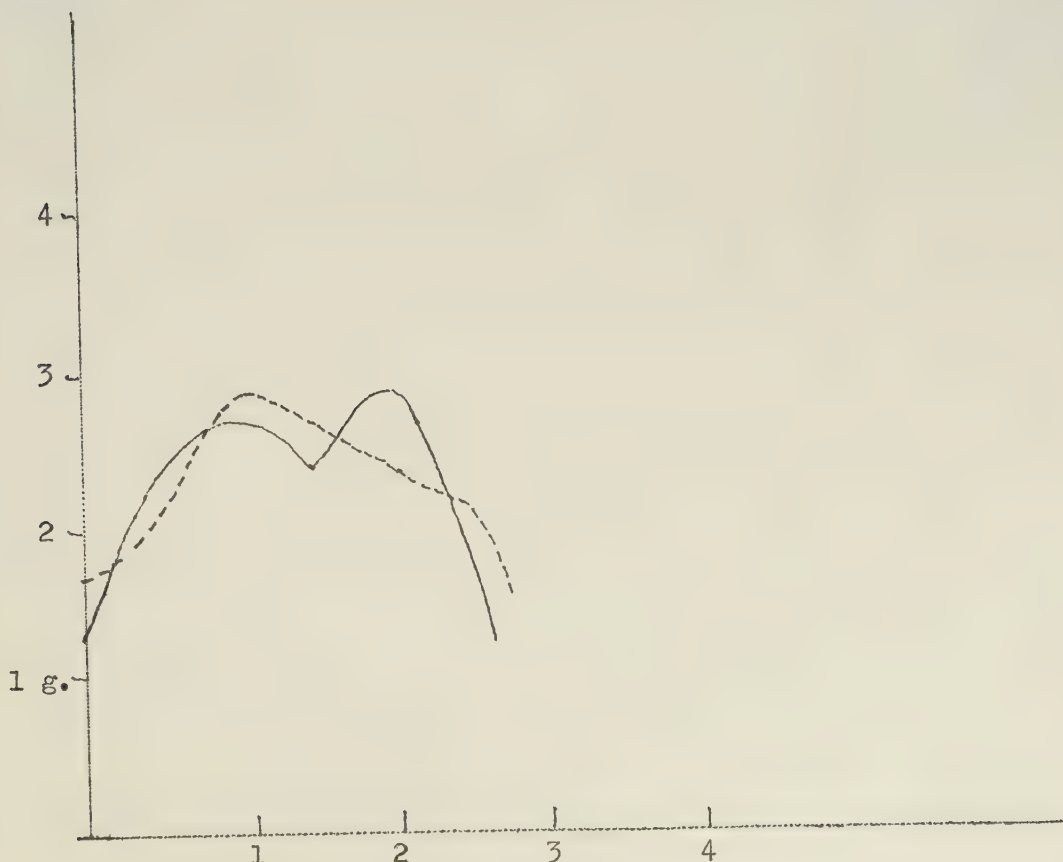
REUSSITE 6

- Diabète découvert en 1950. Début de la tuberculose en 1951
- Equilibré par 10 U.I.O + 15 U.I.O + 15 U.I.Q, puis par l'association 20 U I PZ + 10 U.I.O.
- Essai du BZ 55 le 7-2-58 : le malade reçoit 4, puis 3 comprimés de BZ 55. le 15-2-58, la glycémie est à 1,05. Le 14-3-58, on passe à 2 comprimés de BZ 55, puis le 23-3 à 1 comprimé. La glycémie reste stable autour de 1 gramme.
- Considéré comme une réussite du BZ 55.

Courbe résumant le test de charge

COURBE DEFAVORABLE (A $\neq$ 0)

BAISSE PRATIQUEMENT NULLE



CAS N° 18 - TCHA..... 61 ans

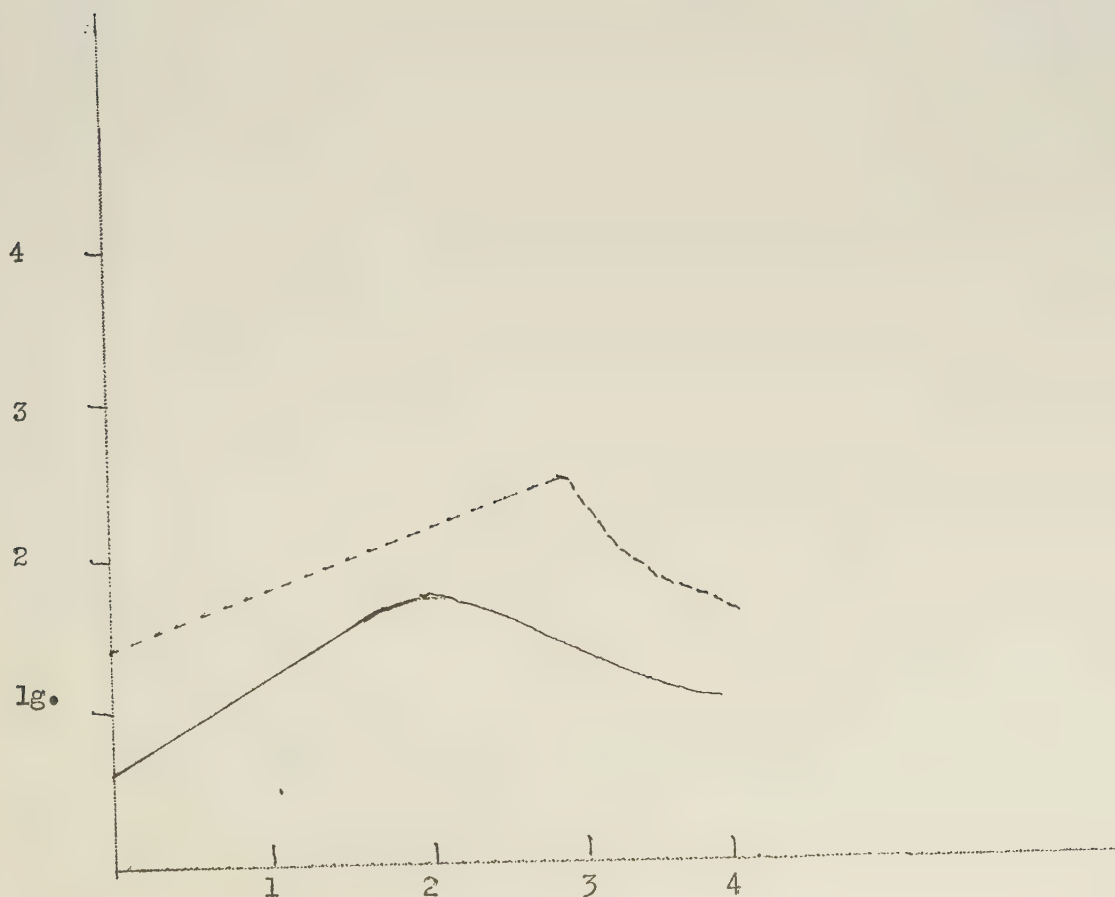
REUSSITE 7

- Diabète découvert en 1953. Début de la tuberculose en 1953
- Equilibré par 40 U PZ.
- Essai du BZ 55 début 1959. Actuellement, équilibré par 2 comprimés de BZ 55 (glycémie de l'ordre de 1,50).
- Succès du BZ 55.

Courbe du test de charge

COURBE LIMITE (A $\neq$ 28 %)

BAISSE ASSEZ NETTE $\neq$ 28 %



CAS N° 19 - GUI....., Jean - 53 ans

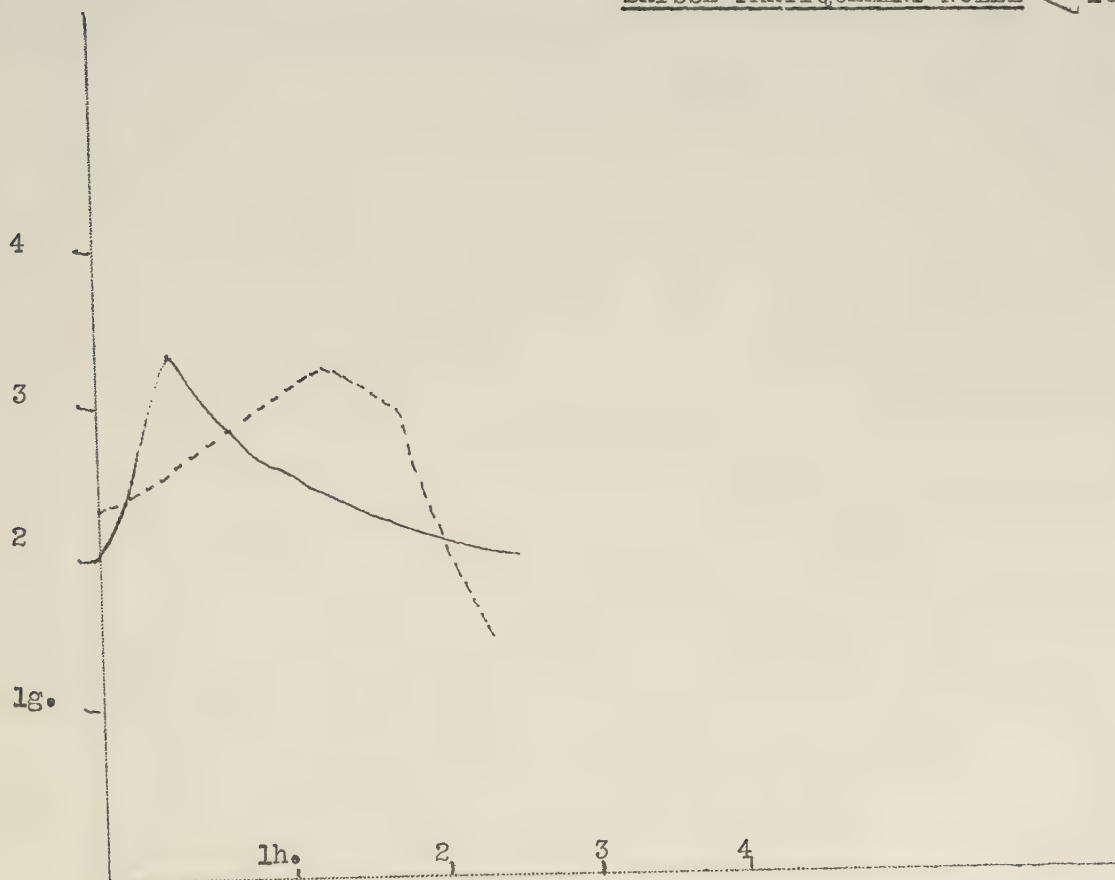
REUSSITE 8

- Diabète découvert en 1954. Début de la tuberculose en 1955
- Equilibré par 20 U I PZ
- Essai du BZ 55 le 27-9-57. Reçoit 3, puis 2 comprimés de BZ 55, jusqu'au 4-7-58. Correctement équilibré. Cétonurie = 0 Glycosurie modérée.
- Sort sur sa demande le 4-7-58
- Succès du BZ 55.

Courbe du test de charge

COURBE DEFAVORABLE ($A < 10\%$)

BAISSE PRATIQUEMENT NULLE $< 10\%$



CAS N° 20 - DIA..... 54 ans

REUSSITE 9

- Diabète découvert en 1955. Début de la tuberculose difficile à préciser.
- Equilibré par 25 U I PZ.
- Essai du BZ 55 le 16-10-57. On passe rapidement à 3, puis 2, puis 1 comprimé de BZ 55. Glycémie stable. Cétonurie = 0 . Glycosurie minima.
- Succès du BZ 55

Courbe du test de charge.

COURBE ASSEZ FAVORABLE (A $\neq$ 30 %)

BAISSE ASSEZ NETTE $\neq$ 30 %



CAS N° 21 - COL..... 57 ans

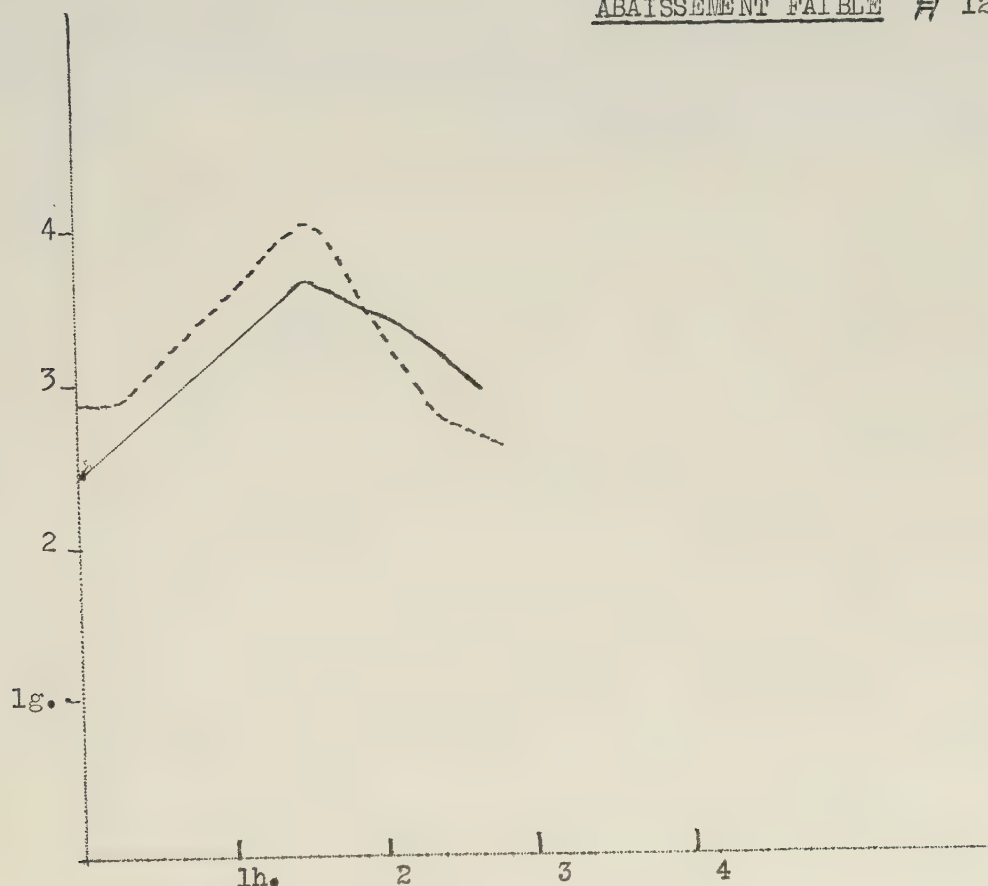
REUSSITE 10

- Diabète découvert en 1956. Début de la tuberculose en 1956
- Equilibré par 30 U I PZ
- Essai du BZ 55 le 10-9-56. Depuis cette date, reçoit également 3 comprimés de BZ 55. Cétonurie nulle. Glycosurie minime. Glycémie stable et satisfaisante.
- Succès du BZ 55.

Courbe du test de charge

COURBE DEFAVORABLE (Δ $\neq$ 12 %) ^r

ABAISSEMENT FAIBLE $\neq$ 12 %



CAS N° 22 - DEJ.... 69 ans

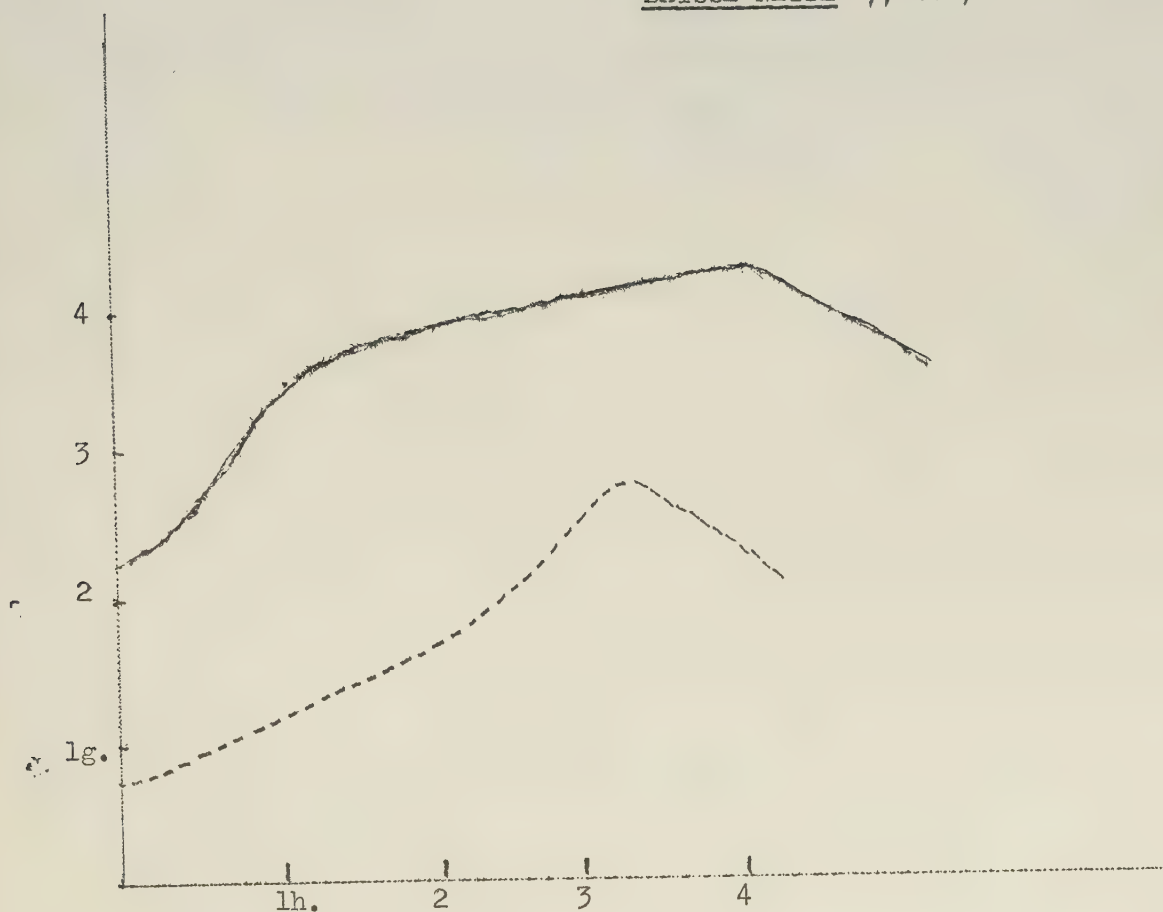
REUSSITE 11

- Diabète découvert en 1953. Début de la tuberculose en 1956
- Equilibré par 34 U N PH.
- Actuellement équilibré par 2 comprimés de BZ 55, depuis début 59
- Succès du BZ 55.

Courbe du test de charge

COURBE FAVORABLE (A $\neq$ 37 %) ^T

BAISSE NETTE $\neq$ 37 %

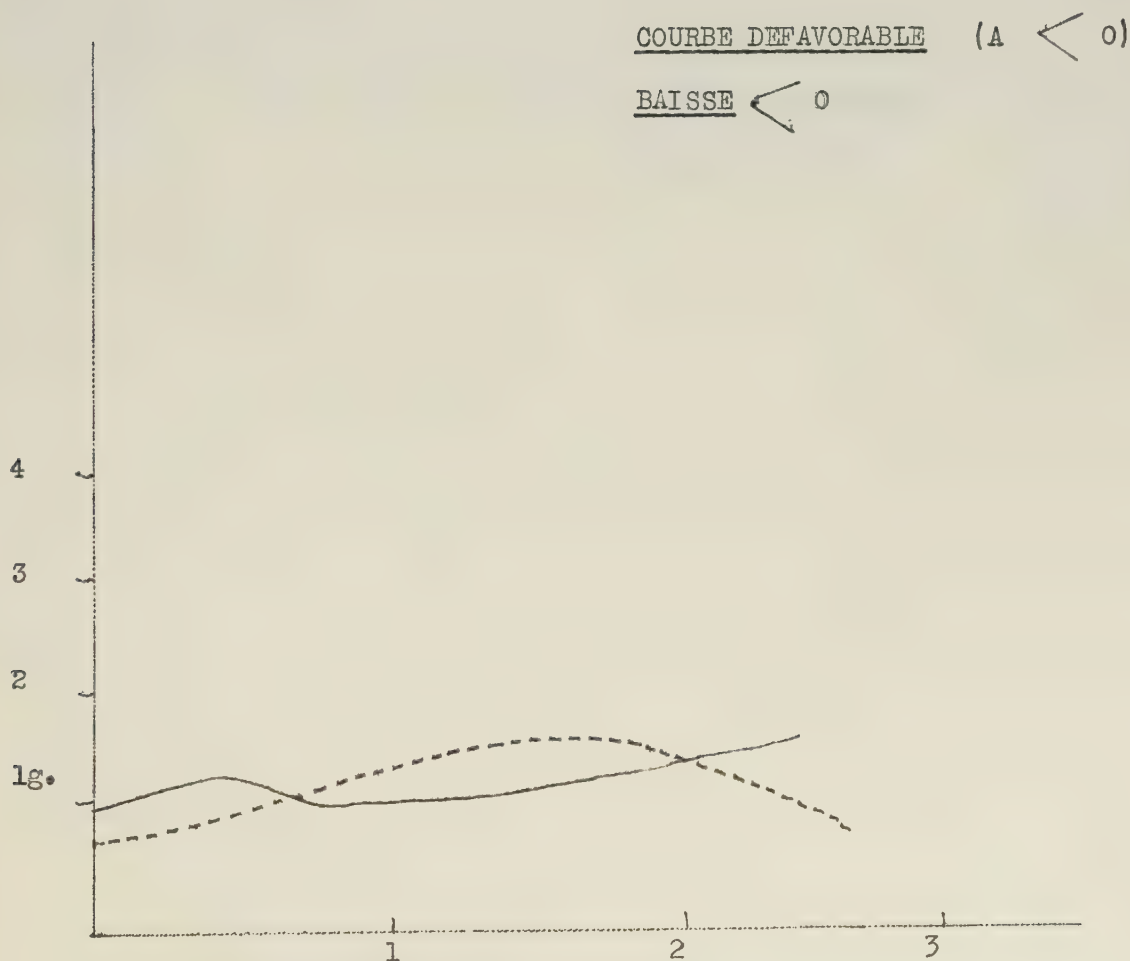


CAS N° 23 - BAY.... 65 ans

REUSSITE I2

- Diabète découvert en 1956. Début de la tuberculose en 1956
- Equilibré par 10 U.I.O x 3.
- Recevait depuis le 12-9-56 1 comprimé de BZ 55. En Février 1958, on passe à 1 comprimé un jour sur deux, puis 1 comprimé deux fois par semaine. Glycosurie = 0. Glycémie stable $\neq$ 1 gramme.
- Succès du BZ 55.

Courbe du test de charge.



CAS N° 24 - TOU.... Ahmed, 26 ans

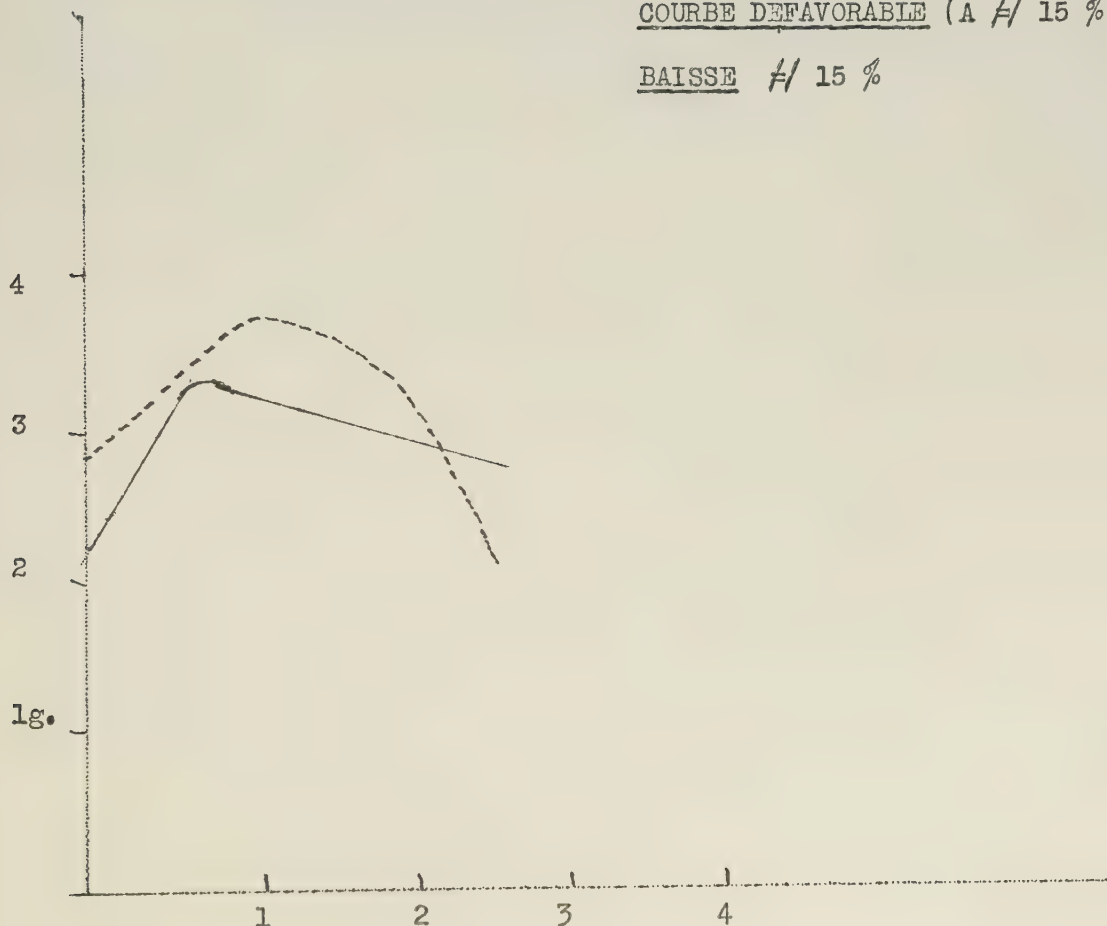
REUSSITE 13

- Diabète découvert en 1951. Début de la tuberculose en 1955
- Equilibré par 15 U.I.O x 2, puis 28 U I PZ.
- Plusieurs poussées acidosiques.
- Reçoit 3 comprimés de BZ 55 depuis le 16-10-57.
- Malade perdu de vue le 5-3-58. Reçoit encore 3 comprimés de BZ 55. Glycémie variant entre 1,50 et 2 g. Glycosurie modérée. Cétonurie = 0
- Succès relatif du BZ 55

Courbe du test de charge

COURBE DEFAVORABLE (A $\neq$ 15 %)

BAISSE $\neq$ 15 %



- 6 - Analyse des résultats du traitement par les sulfamides hypoglycémiants dans cette série de 24 cas et confrontation avec les données du test de charge.

TABLEAUX RESUMES

a) - Grouper : d'une part, les succès, d'autre part les échecs des S.H. et mentionnant l'âge des malades, l'ancienneté du diabète, les données du test de charge.

b) - Tableau résumé des échecs du BZ 55.

TABLEAU RESUME DES ECHECS DU BZ 55

N°	Age du malade	Diabète dé- couvert en	TEST DE CHARGE
1	23 ans	1957	Courbe limite, abaissement de la flèche d'hyperglycémie de 25 %
2	26 ans	1950	Courbe favorable, baisse de 50 %
3	48 ans	1957	Courbe défavorable Baisse < 0 %
4	58 ans	1957	Courbe défavorable Baisse $\neq$
5	45 ans	1942	Courbe défavorable Baisse < 0 %
6	61 ans	1957	Courbe défavorable Baisse $\neq 0$ %
7	53 ans	1954	Courbe défavorable Baisse < 0 %
8	43 ans	1949	Courbe limite Baisse 25 %
9	56 ans	1953	Courbe défavorable Baisse < 0 %
10	58 ans	1955	Courbe défavorable Baisse $\neq 10$ %
11	35 ans	1956	Courbe défavorable Baisse $\neq 0$ %

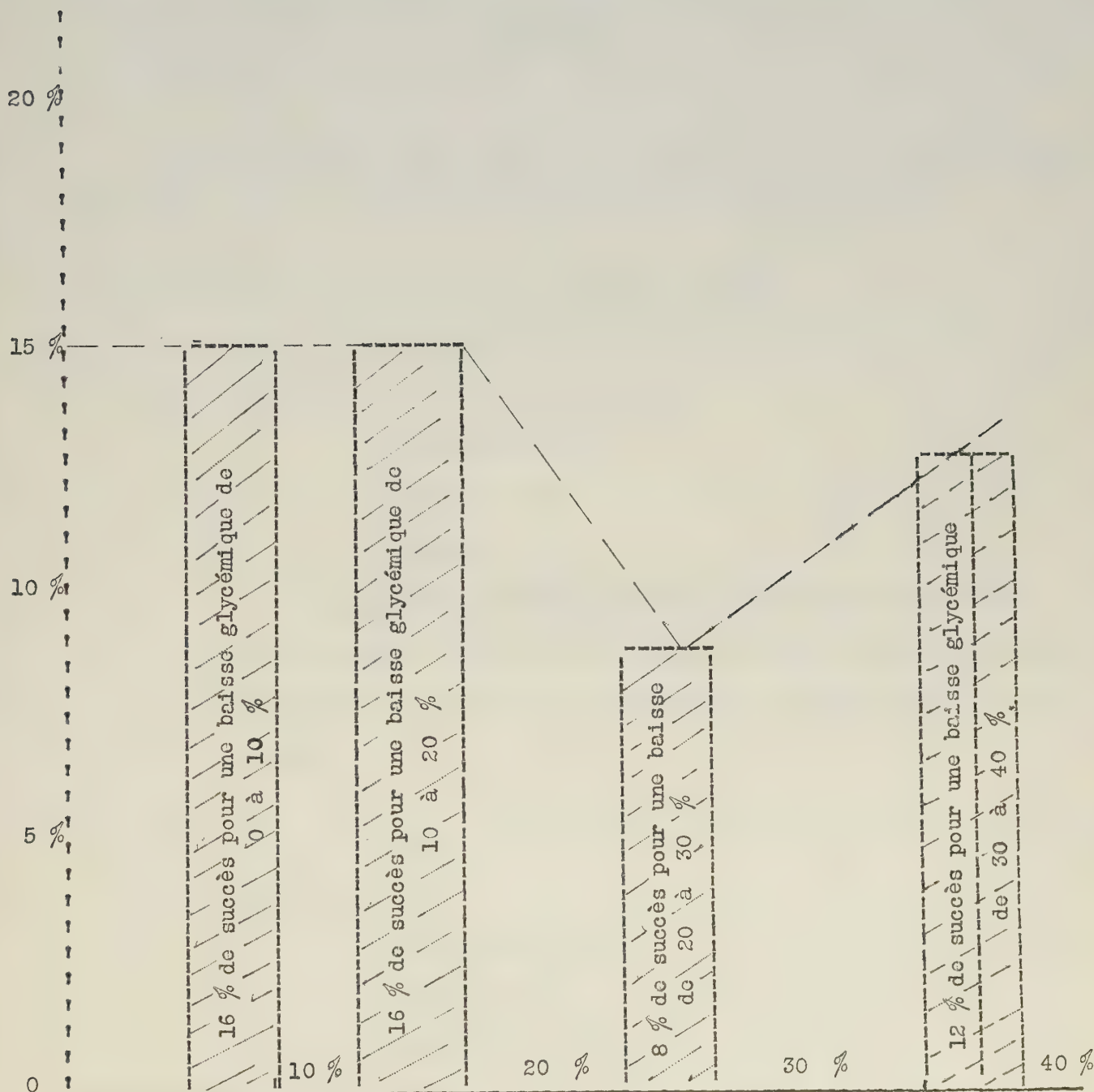
TABLEAU RESUME DES SUCCES DU BZ 55

N°	Age du Malade	Diabète découvert en	TEST DE CHARGE
1	48 ans	1957	Courbe favorable, baisse de 38 % de la flèche d'hyperglycémie.
2	49 ans	1957	Courbe limite, baisse = 28 %
3	61 ans	1958	Courbe défavorable Baisse 12 %
4	49 ans	1958	Courbe défavorable Baisse $\neq$ 0 %
5	50 ans	1958	Courbe défavorable Baisse $\neq$ 12 %
6	61 ans	1960	Courbe défavorable, Baisse $\neq$ 0 %
7	61 ans	1953	Courbe limite Baisse = 28 %
8	53 ans	1954	Courbe défavorable Baisse $<$ 10 %
9	54 ans	1955	Courbe limite Baisse = 30 %
10	57 ans	1956	Courbe défavorable, Baisse = 37 %
11	69 ans	1953	Courbe favorable, Baisse $<$ 0 %
12	65 ans	1956	Courbe défavorable, Baisse $<$ 0 %
13	26 ans	1951	Courbe défavorable, Baisse = 15 %

d) - Courbe de pourcentage de succès cliniques, en fonction de la baisse glycémique obtenue après épreuve de charge par le

BZ 55 -

Pourcentage de succès du BZ 55



Baisse glycémique (en %) après épreuve de charge du BZ 55

- I V -

CONCLUSIONS TIREES DE LA CONFRONTATION DES DONNEES
DU TEST DE CHARGE ET DES RESULTATS THERAPEUTIQUES
DU BZ 55

Malgré le nombre relativement restreint de cette série de malades (24), un certain nombre de conclusions semblent pouvoir être dégagées :

1 - Concernant la valeur pronostique du test de charge

a) - Dans notre série de 11 échecs du BZ 55, la courbe du test de charge s'est montrée :

- Défavorable 8 fois,
- Douteuse 2 fois
- Favorable 1 fois

On peut donc conclure que, dans notre série de 11 échecs,
les données du test de charge et de l'expérimentation concordent
dans 90 % des cas, (en classant comme concordants les résultats
douteux).

b) - Dans notre série de 13 succès du BZ 55, la courbe du test de charge s'est montrée :

- Défavorable 8 fois
- Douteuse 3 fois
- Favorable 2 fois

On peut donc conclure que dans notre série de 13 succès, les données du test de charge et de l'expérimentation clinique ne concordent que dans 38 % des cas (en classant comme concordants les résultats douteux, 15 % dans le cas contraire).

c) - Les résultats globaux de notre série nous donnent :

- 62 % de résultats concordants du test de charge et de l'expérimentation clinique (si l'on classe comme concordants les résultats douteux) ;

- 40 % seulement de résultats concordants dans le cas contraire.

d) - L'étude de la courbe page 51 montre que le maximum des succès thérapeutiques du BZ 55 se situe pour une baisse de la flèche d'hyperglycémie comprise entre 0 et 20 %.

2 - Conclusions concernant les indications des sulfamides hyperglycémiantes dans le diabète.

Bien que la relative brièveté de cette série de malades et le manque de recul nous empêchent de formuler des conclusions absolues et définitives, il apparaît que les indications des S.H. mériteraient d'être élargies. Dans tous nos cas, l'association du diabète et de la tuberculose ne contre-indiquait-elle pas, à priori, l'essai des S.H. ? Nous n'en avons pas moins eu 54 % de succès. C'est pourquoi tous les critères cliniques nous semblent discutables. Seul l'essai permet de juger l'activité thérapeutique des S.H. (étant bien entendu qu'il exclut les malades évoluant en acidose, et le diabète juvénile qui sort du cadre de ce travail. Tout essai étant naturellement soumis à des contrôles journaliers rigoureux difficilement réalisables hors du milieu hospitalier.

EN DEFINITIVE :

- 1 - SI LE TEST DE CHARGE CONSTITUE UN ELEMENT QUI PERMET DANS UNE CERTAINE MESURE DE PREJUGER DE L'ACTION DES S.H. (40 à 62 % de résultats concordants), il semble ne pas avoir les caractères absolus que lui ont donnés ses auteurs.
- 2 - EN CE QUI CONCERNE LES INDICATIONS DES S.H. DANS LE DIABETE, nous rejoindrons les opinions émises par DEROT et AZERAD à la séance du 26 Octobre 1956 de la Médicale des Hôpitaux de Paris : "Il est impossible de prévoir quels malades réagiront ou non au traitement par les S.H. en dehors de la présomption de l'âge qui, elle-même, s'avère insuffisante".

En définitive, seul donc l'essai clinique semble permettre de trancher.

C O N C L U S I O N

De l'étude de l'application des sulfamides hypoglycémiants au traitement du diabète pratiquée dans des conditions particulièrement défavorables (série de 24 malades, tous tuberculeux et diabétiques), on peut conclure :

1 - La clinique ne semble pas permettre de retenir des critères formellement valables dans l'indication des sulfamides hypoglycémiants.

2 - Le test de charge sulfamide-glucose ne paraît pas avoir la rigoureuse fidélité que lui confèrent ses auteurs. Il ne peut donc pas davantage être retenu comme critère absolu dans les indications des S.H.

3 - Il semble donc, dans l'état actuel des choses, qu'on soit autorisé à une attitude purement empirique ; seul, l'essai clinique semble permettre de trancher.

Vu, le Président de thèse

Professeur E. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

Vouloir faire une bibliographie complète de sujets ayant fait couler autant d'encre que le diabète ou les sulfamides hypoglycémiants est illusoire. Il nous a donc fallu faire un choix. Que les auteurs que nous avons omis trouvent ici nos excuses.

I - Marc LOUSTAU-CHARTEZ et B. VASSEUR :

" Les sulfamides hypoglycémiants chez les tuberculeux diabétiques".

Presse Médicale, n° 45, 7 juin 1958, pp. 1022 - 1023.

2 - LOUBATIERES A. :

" Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiants du P amino-benzène-sulfamido-isopropylthiodiazol (2254 RP)"

C.R. Soc. Biol. 14 Octobre 1944.

3 - LOUBATIERES A. :

" Physiologie et pharmacodynamie de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiants".

Association Phys. Lyon 2122 Mai 1954 - Archives Internationales Physiol. pp 54-48.

4 - LOUBATIERES A. :

" Physiologie et pharmacodynamie de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiants, contribution à l'étude des substances synthétiques à tropisme endocrinien".

Thèse Doct. Sc. Nat. Montpellier 1946 n° 86 - Causse, Creille et Cas-

teinau édit. Montpellier.

5 - LOUBATIERES A :

"Relations entre la structure moléculaire et l'activité hypoglycémiante des amino-benzène-sulfamido-allylthiodiazols".

C.R. Soc. Biol. 18 Novembre 1944, 128-330.

6 - LOUBATIERES A. et P. BOUYARD, Ch. FRUTEAU de LACLOS.

" Action curatrice du para-amino-benzène-sulfamido-thiodiazol. Analyse du mécanisme d'action de cette substance".

Communiqué 1ère Réunion de l'Association des Diabétologues de Langue Française, Vals-les-Bains, 25-27 Septembre 1955.

7 - LOUBATIERES A. et HEDON L. :

" Influence de la sécrétion interne du pancréas sur la fonction glycogénique du foie."

XV° Réunion de l'Association des Physiologistes de Langue Française, Toulouse, 1947.

8 - LOUBATIERES A. et HEDON L. :

" Le diabète expérimental de Young et le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie du diabète sucré".

Biol. Méd. 1942-40-49.

9 - LOUBATIERES A. :

"Etude expérimentale du diabète déterminé par alloxanisation chez le lapin et le chien".

Archives internationales de physiologie, 1946, 54, 70.

10 - LOUBATIERES A. :

" Contribution française à la découverte des propriétés hypoglycémiantes

et antidiabétiques de certains sulfamidés".

Gazette médicale de France, 64-6 (505).

11 - R. MOREAU, R. DEUIL, A. SARAZIN et P.M. de TRAVERSE :

" Essai de traitement ORAL du diabète par le D 860 "

Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 19 Octobre 1956, publiée le 26 Octobre 1956.

12 - R. MOREAU, R. DEUIL, A. SARAZIN et P.M. de TRAVERSE :

" Notes préliminaires sur le traitement du diabète par les hypoglycémiants oraux".

Presse Médicale, 7 Juillet 1956, n° 54 pp. 1261-1264.

13 - R. DEUIL :

" Traitement du diabète par les sulfamides hypoglycémiants".

Revue du Praticien, T. VI, N° 33 pp. 3685 - 3687.

14 - R. DEUIL :

" Traitement du diabète par les hypoglycémiants oraux".

Revue du Praticien, T. IX N° 28, pp. 2985 à 2992.

15 - Jean THOMAS :

"Mouvement thérapeutique : les sulfamides hypoglycémiants".

Revue du Praticien, 11 Mai 1956, 1548 - 1554.

16 - DARNAUD C.H. :

" Diabète" -

Presse Universitaires de France collection "Que sais-je" n° 124

17 - OBADIA Elie :

Thèse Médecine Paris, 1935, n° 228.

18 - P.A. BASTENIE, J.R.M. FRANCKSON, R. MEUTTER et V. CONARD :

" Mécanisme d'action du BZ 55 dans le diabète humain".

Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 26 Octobre 1956.

19 - E. AZERAD :

" Essai de traitement du diabète sucré par les hypoglycémiants de synthèse de la série des S. thiodiazols". (2254 et 2261 RP).

Bulletin de la Société Médicale des Hopitaux de Paris, Séance du 4 Mai 1956.

20 - H.P. KLOTZ, J. AVRIL, L. ISRAEL et GORINS :

" Premiers résultats du traitement de 15 diabétiques par le BZ 55"

Bulletin de la Soc. Médicale des Hopitaux de Paris, Séance du 11 Mai 1956.

21 - P. URHY, G. MARCEL, M. DUTZEND, R. VARIN, M. COHEN et TEXTIER :

" Résultats statistiques sur le traitement du diabète sucré par les hypoglycémiants de synthèse".

Bulletin de la Soc. Médicale des Hopitaux de Paris, séance du 21 Juin 1957.

22 - Professeur E. ROSSI (de Berne) -

" Le glucagon"

Triangle Vol. IV n° 1, Octobre 1959 pp. 15.

23 - F.P. MERKLEN :

"Diabètes expérimentaux", Vigot Editeur.

24 - M. MAUVAIS :

" Un bilan physiologique de la Gazette Médicale de France" T. 65, 447-459.

25 - H. QUILLOT :

" Contribution à l'étude du métabolisme du cholestérol".

Vigot Editeur.

26 - H. QUILLOT -

" Recherches sur la pathogénie et le traitement du diabète".

Vigot Editeur.

27 - P. MAURIAC :

" Les différents types de diabètes".

Revue du Praticien t. III n° 7 p.395.

28 - P. BERTHAUX et F.P. MERKLEN :

"Régulation de la glycémie".

Revue du Praticien, t. VIII n° 23, p. 28-29.

29 - SUTHERLAND E.W. CORI :

C.R.J. Biol. Chem. 188, 531, 1951.

30 - SUTHERLAND E.W. CORI C.F., HAYNESR OLSEN N.S.,

J. Biol. Chem. 160, 825, 1949.

31 - STAUB A. , SIM L., BEHRENS O.K.

J. Biol. Chem. 214, 619, 1955

32 - KIMBAIL C.P., MURLIN J.R. :

Ibid. 58, 337, 1923.

33 - S. PEREIRA :

" Contribution à l'étude pharmacologique et bactériologique des S.H. "
Thèse Paris, 4, 1957.

34 - VON HOLT C.V. J. KRATCHT, B. KRONER, L. VAN HOLT. :

" Action du BZ 55 sur le métabolisme des hydrates de carbone et le système endocrinien".

Schweiz. Woch. 86, 1123.

35 - VON HOLT C.V. VON HOLT L. B. KRONER :

" De l'action du carbutamide sur le métabolisme des hydrates de carbone". Naturwissenschaften, 43, 162.

36 - HAWKIN, ASWORTH, HAIST :

" Effet du BZ 55 sur l'activité de la glucose-6-phosphatase".

Canadian Med. 74 n° 12, 972.

37 - B.A. HOUSSAY, J.C. PEHHOS :

" Action des S.H. chez les animaux hypophysectomisés, surrénalectomisés et dépancréatés ".

Métabolism, V, n° 6, 727.

38 - A. MIRSHY, C. PERSUTTI, D. DIENGOTT :

" Inhibition de l'insulinase par les S.H." métabolism, V N° 6

39 - A. MIRSKY :

" Rôle de l'insulinase et des insulinase-inhibiteurs".

Ibid, 138

40- A. MIRSKY, G. PERSUTTI, R. JUNKS :

" Inefficacité des sulfamylurés dans le diabète alloxanique du rat "

Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 31 (475).

41 - F. BERTRAM :

" Expériences recueillies sur 100 diabétiques traités par les sulfamylurés (BZ 55 et D.860)".

Gazette Médicale de France, 64-6 (519).

42 - F. BERTRAM :

" Sur le traitement Oral du diabète".

Wiener Med. Wsch. 47 (106).

43 - F. BERTRAM, R. BENTFELS, H. OTTO :

" Au sujet d'un anti-diabétique (BZ 55) actif par voie buccale".

44 - F. BERTRAM, E. BENTGELD, H. OTTO :

" Indications et succès du traitement per os du diabète sucré par une sulfamylurée. Etude de 335 cas".

Deutsch. Med. Wsch, 61.

45 - ACHELIS J.D., HARDEBECK K. :

Deutsche Med. Wsch. 60 1452 1955.

46 - CHRISTOPHE , J. BELLENS et GEPTS W.:

An. Endoc., 16, 956, 1955.

47 - CONARD V. :

Semaine Hop. de Paris, 29, 2.444, 1953.

48 - CONARD V. :

" Mesure de l'assimilation du glucose".

1 vol. RCTA Med. Belge, Edit. 1955.

49 - FERNER H. et RUNGE W. :

Arzneimittel Forschung 5, 236, 1956.

50 - JAMBON M. CHAPTAL J. VEDEL A. et SHAPP J. :

Montpellier Médical n° 21, 22 (441), 1942.

51 - LYTINSKY M. :

" Sur l'influence du BZ 55 sur le diabète des malades tuberculeux".

Kongr. Z bl. inn. Med. 185, N° 1 1958 p. 23.



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Téléphone : ODéon 58-90